(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 987 656**

(51) Int. Cl.:

C07D 471/04	(2006.01)	***A61K 45/06***	(2006.01)
C07D 519/00	(2006.01)		
A61K 31/437	(2006.01)		
A61K 31/444	(2006.01)		
A61K 31/4375	(2006.01)		
A61K 31/4709	(2006.01)		
A61K 31/506	(2006.01)		
A61K 31/497	(2006.01)		
A61P 11/00	(2006.01)		
A61P 9/10	(2006.01)		

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.05.2017 PCT/EP2017/060900**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **16.11.2017 WO17194459**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.05.2017 E 17723053 (9)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.03.2024 EP 3455224**

(54) Título: **5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-onas y 2,5,6,7-tetrahidro-3h-pirrolo[2,1-c][1,2,4]triazol-3-onas sustituidas y uso de las mismas**

(30) Prioridad:

09.05.2016 WO PCT/EP2016/168809

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
15.11.2024

(73) Titular/es:

BAYER AKTIENGESELLSCHAFT (50.0%)
Kaiser-Wilhelm-Allee 1
51373 Leverkusen, DE y
BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT (50.0%)

(72) Inventor/es:

BIBER, NICOLE;
BROCKSCHNIEDER, DAMIAN;
GERICKE, KERSTEN MATTHIAS;
KÖLLING, FLORIAN;
LUSTIG, KLEMENS;
MEDING, JÖRG;
MEIER, HEINRICH;
NEUBAUER, THOMAS;
SCHÄFER, MARTINA;
TIMMERMANN, ANDREAS;
ZUBOV, DMITRY;
TERJUNG, CARSTEN;
LINDNER, NIELS;
BADOCK, VOLKER;
MOOSMAYER, DIETER;
MIYATAKE ONDOZABAL, HIDEKI;
MOORE, STEPHEN y
SCHULZ, ALEXANDER

(74) Agente/Representante:

GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo

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

5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-onas y 2,5,6,7-tetrahidro-3h-pirrolo[2,1-c][1,2,4]triazol-3-onas sustituidas y uso de las mismas

La presente solicitud se refiere a nuevas 5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–onas y 2,5,6,7–tetrahidro–3H–pirrolo[2,1–c][1,2,4]triazol–3–onas sustituidas, a procesos para su preparación, a su uso, solas o en combinaciones, para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades y a su uso para la producción de medicamentos para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades, en especial para el tratamiento y/o la prevención de trastornos de inflamación pulmonar.

La enzima prolil endopeptidasa (PREP, prolyl oligopetidase, PE, POP) es una serina proteasa que escinde péptidos hasta una longitud de 30 aminoácidos más allá del aminoácido prolina [Moriyama et al., J. Biochem. 1988, 104: 112 – 117]. El PREP se expresa y se secreta constitutivamente en todos los órganos y tejidos, por células que incluyen leucocitos y células epiteliales. La liberación se incrementa al contacto con sustancias inflamatorias irritantes [Szul et al., Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 2016, 54: 359 – 369]. Si bien la PREP en el sistema nervioso central interviene en la degradación de los neurotransmisores peptídicos, la PREP en toda la periferia, incluso en los pulmones, es una enzima que escinde los productos de degradación del colágeno, entre otros, en los procesos degenerativos e inflamatorios. Debido al alto contenido de prolina y glicina en la secuencia de aminoácidos del colágeno, se forman tripéptidos que tienen la secuencia prolina–glicina–prolina (PGP) debido a la degradación de los fragmentos de colágeno [Weathington et al., Nat. Medicina. 2006, 12: 317 – 323]. Se han descrito concentraciones de PGP significativamente elevadas en el esputo de pacientes con enfermedades pulmonares inflamatorias crónicas, tales como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) o fibrosis quística (mucoviscidosis, CF) [O'Reilly et al., Respir. Res. 2009, 10:38 doi: 10.1186 / 1465–9921–10–38; Gaggar et al., J. Immunol. 2008, 180: 5662 – 5669]. La PGP, que es producida por la PREP, es una quimioquina para los granulocitos neutrófilos (neutrófilos para abreviar), lo que significa que la PGP conduce a la migración de neutrófilos en el tejido que tienen elevadas concentraciones de PGP. Hay indicios de que el mecanismo de esta atracción de los neutrófilos se basa en la estimulación directa de los neutrófilos a través de receptores sensibles a PGP en la membrana celular de neutrófilos (por ejemplo, CXCR1, CXCR2) o se produce indirectamente a través de la liberación de quimioquinas adicionales, por ejemplo, interleuquinas (por ejemplo, interleuquina–8, CXCL8), por otros tipos de células (por ejemplo, macrófagos, células epiteliales). El efecto de la quimioquina de la PGP sobre los neutrófilos se ha demostrado repetidamente in vitro e in vivo [Weathington et al., Nat. Med. 2006, 12: 317 – 323; De Kruijf et al., Eur. J. Pharmacol. 2010, 643: 29 – 33; Overbeek et al., Eur. J. Pharmacol. 2011, 668: 428 – 434; Braber et al., Eur. J. Pharmacol. 2011, 668: 443 – 449]. En un experimento animal, el efecto de PGP se ha eliminado mediante la adición de un tripéptido complementario (treonina–arginina–treonina, RTR) y mediante la administración de un bloqueador de receptor CXCR2. Se ha demostrado que la aplicación repetida de PGP a los pulmones de ratones puede desencadenar enfisema pulmonar. Además, el humo del cigarrillo aumenta la concentración de PGP en los pulmones de los ratones expuestos al humo del cigarrillo. La administración simultánea de RTR neutralizante de PGP puede eliminar los efectos inducidos por el humo del cigarrillo mencionados anteriormente [Braber et al., Eur. J. Pharmacol. 2011, 668: 443 – 449; Braber et al., Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol. 2011, 300: L255 – L265].

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es una enfermedad pulmonar asociada con bronquitis crónica, disnea, tos y expectoración, y con la disminución del tejido pulmonar (enfisema). La función pulmonar es cada vez más restringida debido al cambio obstructivo en los bronquios y como resultado de la pérdida de tejido pulmonar funcional a medida que el trastorno progresa. La hiperinflación del pulmón es una consecuencia común de la exhalación impedida.

La causa más común de la aparición de la EPOC es la inhalación crónica del humo del cigarrillo. Además, a escala mundial, con diferencias regionales, entre el 10% y el 40% de los pacientes desarrollan EPOC que no es atribuible al humo del cigarrillo, pero probablemente a la exposición a venenos ambientales, por ejemplo, humo de carbón o leña o gas de escape diésel [Salvi, Clin. Chest Med. 2014, 35: 17 – 27].

En la actualidad, sólo es posible el tratamiento de los síntomas de la EPOC. Los pacientes con EPOC reciben principalmente medicamentos que amplían los bronquios, lo que facilita la respiración. El uso de medicamentos inhibidores de la inflamación ha sido limitado hasta la fecha.

Además de los síntomas crónicos descritos, los pacientes con EPOC sufren con frecuencia una aparición aguda de deterioros limitados en el tiempo en su estado de salud, que en cualquier caso se ve deteriorado y requieren tratamiento adicional [Ewig, Klinikarzt 2013, 42: 182–187]. El tratamiento de estos episodios de enfermedad, denominados exacerbaciones agudas, se ha restringido hoy a la administración de oxígeno y de corticosteroides administrados sistemáticamente.

En un estudio clínico de EPOC, se demostró que el roflumilast (un inhibidor anti–inflamatorio PDE4) conduce a una disminución de la concentración de PGP en el esputo y el suero de los pacientes con EPOC tratados [Wells et al., Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2015, 192: 934–942]. También se han descrito elevadas concentraciones proinflamatorias de PGP, entre otras, en los pulmones de shock (síndrome respiratorio agudo, ARDS) y en lesión de la córnea en el ojo [Hahn et al., Sci. Adv. 2015, 1: e1500175; Pfister et al., Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 1998, 39: 1744 – 1750].

También en este caso se formula un efecto proinflamatorio de la PGP, que conduce en primer lugar a una elevada permeabilidad de los vasos, y en segundo lugar, como ya se ha descrito anteriormente, al aumento del reclutamiento de neutrófilos (neutrofilia) y, por lo tanto, al aumento de la inflamación. Dado que la formación de PGP en los procesos inflamatorios está directamente relacionada con la destrucción de tejido, y la PGP a su vez promueve la inflamación, es probable la participación de la PGP en los procesos de inflamación crónica autosostenidos. Cabe mencionar en particular la EPOC y las exacerbaciones agudas de la EPOC (AE–COPD), que se basan en la inflamación crónica [Russell et al., Curr Opin Pilm Med. 2016, 22: 91 – 99; Anzueto, Eur. Respir. Rev. 2010, 19: 113–118]. Pero también hay otros trastornos inflamatorios crónicos y trastornos de la cicatrización de los pulmones y de otros tejidos y órganos, por ejemplo, de la piel, ojos, vasos sanguíneos, tejido conectivo, el esqueleto y la musculatura, que también podrían beneficiarse de una de la concentración de la PGP como resultado de la inhibición de la PREP.

Los campos potenciales de uso de los inhibidores de PREP son procesos patológicos agudos y crónicos que implican PREP o sustratos y productos de PREP. Dado que este efecto antiinflamatorio de los inhibidores de PREP probablemente no interviene directamente en la función del sistema inmune y, por tanto, posiblemente no cabe prever ningún efecto inmunosupresor, una ventaja de la inhibición de PREP podría ser que podrían producirse menos efectos secundarios a este respecto en los pacientes tratados que con los principios de acción inmunomoduladores convencionales. Dado que la PGP se forma a partir de fragmentos de colágeno por medio de la enzima PREP que se expresa constitutivamente, es decir, que se halla constantemente presente, y la producción de PGP, por lo tanto, no está controlada ni regulada por el sistema inmunológico, cabe prever que el efecto antiinflamatorio también tendrá lugar en pacientes en los que la eficacia con respecto a los corticosteroides es reducida, por ejemplo, debido a las resistencias. Se describen resistencias a los corticosteroides, particularmente en pacientes con EPOC, en fases estables fuera de las exacerbaciones agudas. Además, también es de prever una eficacia aditiva o sinérgica de la combinación con corticosteroides en el caso de que los corticosteroides sean totalmente eficaces y en el caso de que su efecto se restrinja o se reduzca considerablemente. Una combinación con todos los otros mecanismos inflamatorios de acción es igualmente posible.

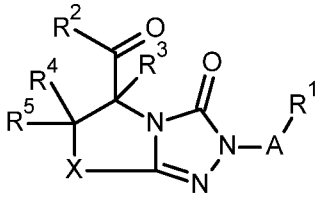
Dado que la PGP, cuya formación se evita mediante la inhibición de la PREP, desempeña probablemente un papel principal en el proceso de inflamación en todos los trastornos con componentes inflamatorios y la participación de colágeno o fragmentos de los mismos, la inhibición de la PREP puede tener efectos positivos en muchos trastornos tales como trastornos autoinmunes, trastornos inflamatorios crónicos tales como trastornos reumatoides, eventos de infección, procesos degenerativos (piel, órganos, huesos, musculatura).

El problema abordado por la presente invención fue el de identificar y proporcionar nuevos compuestos de bajo peso molecular que actúan como potentes inhibidores de la enzima prolil endopeptidasa (PREP, prolil oligopeptidasa, PE, POP) y, en el caso de procesos agudos o crónicas, patológicos o inflamatorios–degenerativos, por intermedio de la reducción de la producción de PGP dependiente de PREP, reducen en particular el reclutamiento de granulocitos neutrófilos en los órganos, especialmente en los pulmones.

La solicitud WO 2006052962 A2 describe triazoles bicíclicos para controlar los trastornos que se producen mediante la inhibición de la integrina. Las 1,2–dihidro–3H–indazol–3–onas como inhibidores de NOX para controlar enfermedades tales como EPOC, Alzheimer, trastornos inflamatorios o fibróticos se conocen del documento WO 2011062864 A2. El documento WO97007116A1 describe el uso de inhibidores de la prolil endopeptidasa para combatir la inflamación de neutrófilos, el documento WO2008144748A1 derivados de prolina como inhibidores de la prolil endopeptidasa para tratar enfermedades del SNC.

La invención está definida por las reivindicaciones. Cualquier tema de la descripción que vaya más allá del alcance de las reivindicaciones se divulga como conocimiento previo y no forma parte de la invención.

La presente invención proporciona compuestos de la fórmula general (I)

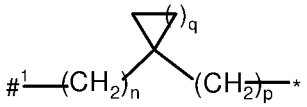


(I)

en donde

A es alquileno (C_1–C_4) o CD_2,

donde alquileno (C_1–C_4) puede estar sustituido con hidroxilo y alcoxi (C_1–C_4) y hasta pentasustituido con flúor,o es un grupo de la fórmula



en donde

n es 0 o 1,

p es 0 o 1,

q es 1 o 2,

donde

#[1] marca el enlace con el átomo de nitrógeno del anillo 5–oxo–4,5–dihidro–1H–1,2,4–triazol–1–ilo,

* marca el enlace con R^1,

X es $–CR^6R^7–$, $#^2–CR^6R^7–CR^8R^9–**$, $#^2–CR^6=CR^8–**$ o $#^2–CR^6R^7–CR^8R^9–CR^{10}R^{11}–**$,

donde $#^2$ marca el enlace con el átomo de carbono del grupo $CR^4R^5–$,

donde ** marca el enlace con el átomo de carbono del anillo 5–oxo–4,5–dihidro–1H–1,2,4–triazol–1–ilo,

donde

R^6 es hidrógeno, flúor, alquilo (C_1–C_4), alcoxi (C_1–C_4), trifluorometoxi, hidroxilo, mono–alquil (C_1–C_4)–amino o di–alquil (C_1–C_4)–amino,

en donde alquilo (C_1–C_4) puede estar sustituido con alcoxi (C_1–C_4), hidroxilo, mono–alquil (C_1–C_4)–amino o di–alquil (C_1–C_4)–amino y hasta pentasustituido con flúor,

R^7 es hidrógeno, flúor o alquilo (C_1–C_4),

donde alquilo (C_1–C_4) puede ser hasta pentasustituido con flúor

o

R^6 y R^7 junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo carbonilo,

o

R^6 y R^7 junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo ciclopropilo, anillo ciclobutilo o anillo ciclopentilo,

o

R^6 y R^4 junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo ciclopropilo, anillo ciclobutilo o anillo ciclopentilo,

R^8 es hidrógeno, alquilo (C_1–C_4), alcoxi (C_1–C_4), flúor, hidroxilo, mono–alquil (C_1–C_4)–amino o di–alquil (C_1–C_4)–amino,

donde alquilo (C_1–C_4) puede estar sustituido con alcoxi (C_1–C_4), hidroxilo, mono–alquil (C_1–C_4)–amino o di–alquil (C_1–C_4)–amino y hasta pentasustituido con flúor,

R^9 es hidrógeno, flúor o alquilo (C_1–C_4),

en alquilo (C_1–C_4) puede ser hasta pentasustituido con flúor

o

R^8 y R^9 junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo ciclopropilo, anillo ciclobutilo o anillo ciclopentilo,

o

R^7 y R^9 junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo ciclopropilo, anillo ciclobutilo o anillo ciclopentilo,

R^{10} es hidrógeno, alquilo (C_1–C_4), alcoxi (C_1–C_4), flúor, hidroxilo, mono–alquil (C_1–C_4)–amino o di–alquil (C_1–C_4)–amino,

donde alquilo (C_1–C_4) puede estar sustituido con alcoxi (C_1–C_4), hidroxilo, mono–alquil (C_1–C_4)–amino o di–alquil (C_1–C_4)–amino y hasta pentasustituido con flúor,

R^{11} es hidrógeno, flúor o alquilo (C_1–C_4),

en donde alquilo (C_1–C_4) puede ser hasta pentasustituido con flúor

o

R^{10} y R^{11} junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo ciclopropilo, anillo ciclobutilo o anillo ciclopentilo,

R^1 es fenilo o heteroarilo de 5 a 6 miembros,

donde fenilo con 1 a 3 sustituyentes se selecciona independientemente del grupo de flúor, cloro, ciano, metilo, etilo, trifluorometilo, metoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, hidroxicarbonilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, metilaminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo, metilsulfanilo, metilsulfonilo, metilsulfonimidoilo, aminosulfonilo o metilsulfinilo está sustituido,

o

en el que el fenilo puede estar fusionado con ciclopentilo, ciclohexilo, heterociclilo de 5 a 6 miembros o heteroarilo de 5 a 6 miembros,

donde (ciclopentilo, ciclohexilo, heterociclilo (C_5-C_6) y heteroarilo de 5 a 6 miembros pueden estar sustituidos con 1 o 2 sustituyentes metilo o etilo,

o

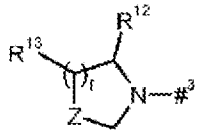
en el que el heteroarilo de 5 a 6 miembros con 1 a 3 sustituyentes se selecciona independientemente del grupo de flúor, cloro, ciano, metilo, etilo, trifluorometilo, metoxi, etoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, metilaminocarbonilo, terc-butilaminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo, pueden estar sustituidos,

en el que heteroarilo de 5 a 6 miembros puede estar fusionado con ciclopentilo, ciclohexilo, heterociclilo de 5 a 6 miembros, fenilo o heteroarilo de 5 a 6 miembros,

en el que el heteroarilo de 5 a 6 miembros puede estar sustituido con metilo, etilo, cloro, flúor o metoxi,

donde ciclopentilo, ciclohexilo, heterociclilo de 5 a 6 miembros, fenilo y heteroarilo de 5 a 6 miembros pueden estar sustituidos con 1 o 2 sustituyentes alquilo (C_1-C_4),

R^2 es un grupo de la fórmula



en la que

$\#^3$ marca el enlace al átomo de carbono carbonilo,

r significa 0 o 1,

Z significa O, NR^{18}, S, SO, SO^2 o $CR^{14A}R^{14B}$,

donde

R^{14A} para hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo (C_1-C_4), cicloalquilo (C_3-C_6), trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, hidroxi, alcoxi (C_1-C_4), cicloalcoxi (C_3-C_5), difluorometoxi, trifluorometoxi o 2,2,2-trifluoroetoxi,

en el que alquilo (C_1-C_4) puede estar sustituido con hidroxi, amino, mono-alquilamino (C_1-C_4) o di-alquilamino (C_1-C_4),

R^{14B} significa hidrógeno, flúor o alquilo (C_1-C_4),

en el que el alquilo (C_1-C_4) puede sustituirse hasta cinco veces con flúor,

o

R^{14A} y R^{14B} junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo carbonilo,

R^{18} eshidrógeno o metilo,

R^{12} es hidrógeno, ciano, alquilo (C_1-C_4), acetilo o formilo,

en el que alquilo (C_1-C_4) puede estar sustituido con hidroxi o hasta cinco veces con flúor,

donde el acetilo puede sustituirse por hidroxi o hasta tres veces por flúor,

R^{13} significa hidrógeno, flúor o alquilo (C_1-C_4),

o

R^{12} y R^{13} ciclopropilo: junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman uno o un anillo de ciclobutilo,

en el que el anillo ciclopropilo o ciclobutilo puede estar sustituido hasta dos veces con flúor,

o

R^{13} y R^{14A} junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo de ciclopropilo o ciclobutilo,

en el que el anillo ciclopropilo o ciclobutilo puede estar sustituido hasta dos veces con flúor,

o

R^{14A} y R^{14B} junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo de ciclopropilo o ciclobutilo,

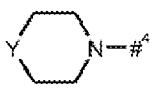
en el que el anillo ciclopropilo o ciclobutilo puede estar sustituido hasta dos veces con flúor,

donde R^{13}, R^{14A} y R^{14B} representan hidrógeno si R^{12} no representa hidrógeno,

donde R^{12} representa hidrógeno si uno de los sustituyentes R^{13}, R^{14A} o R^{14B} no representa hidrógeno,

o

es un grupo de la fórmula



en la que

#4 marca el enlace al átomo de carbono carbonilo,

Y es NR^{15}, $CR^{16A}R^{16B}$, oxígeno o azufre,

donde

R^{15} es hidrógeno o metilo,

R^{16A} es hidrógeno o metilo,

R^{16B} es hidrógeno o metilo,

R^3 es hidrógeno o alquilo (C_1-C_4),

R^4 es hidrógeno, alquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4), flúor, hidroxi, mono-alquilamino (C_1-C_4) o di-alquilamino (C_1-C_4),

en el que alquilo (C_1-C_4) puede estar sustituido con alcoxi (C_1-C_4), hidroxi, mono-alquilamino (C_1-C_4) o di-alquilamino (C_1-C_4) y hasta cinco veces con flúor,

R^5 es hidrógeno o alquilo (C_1-C_4),

en el que el alquilo (C_1-C_4) puede sustituirse hasta cinco veces con flúor,

o R^4 y R^5

junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo carbonilo,

o R^4 y R^5 junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo de ciclopropilo, ciclobutilo o ciclopentilo,

y las sales, solvatos y solvatos de las sales de los compuestos de fórmula (I).

Los compuestos de la invención son los compuestos de la fórmula (I) y sus sales, solvatos y solvatos de sus sales, los compuestos que están comprendidos por la fórmula (I) y son de las fórmulas mencionadas más abajo y sus sales, solvatos y solvatos de sus sales y los compuestos que están comprendidos por la fórmula (I) y se citan más abajo como ejemplos de trabajo y sus sales, solvatos y solvatos de sus sales si los compuestos que están comprendidos por la fórmula (I) y se mencionan más abajo ya no son sales, solvatos y solvatos de las sales.

Las sales preferidas en el contexto de la presente invención son sales fisiológicamente aceptables de los compuestos de la invención. También están comprendidas las sales que en sí no son apropiadas para aplicaciones farmacéuticas pero se pueden usar, por ejemplo, para aislamiento o purificación de los compuestos de la invención.

Las sales fisiológicamente aceptables de los compuestos de la invención incluyen cualquier sal por adición de ácidos minerales, ácidos carboxílicos y ácidos sulfónicos, por ejemplo, sales de ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metansulfónico, ácido etansulfónico, ácido toluensulfónico, ácido bencensulfónico, ácido naftalendisulfónico, ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido málico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido maleico y ácido benzoico.

Las fisiológicamente aceptables de los compuestos de la invención también incluyen sales de bases convencionales, a modo de ejemplo y con preferencia, sales de metales alcalinos (por ejemplo, sales de sodio y de potasio), sales de metales alcalinotérreos (por ejemplo, sales de calcio y de magnesio) y sales de amonio derivadas de amoníaco o aminas orgánicas que tienen 1 a 16 átomos de carbono, a modo de ejemplo y con preferencia, etilamina, dietilamina, trietilamina, etildiisopropilamina, monoetanolamina, dietanolamina, trietanolamina, diciclohexilamina, dimetilaminoetanol, procaína, dibencilamina, N–metilmorfolina, arginina, lisina, etilendiamina y N–metilpiperidina.

Los solvatos en el contexto de la invención se describen como aquellas formas de los compuestos de la invención que forman un complejo en estado sólido o líquido por coordinación con moléculas de solvente. Los hidratos son una forma específica de los solvatos, en donde la coordinación es con agua. Los solvatos preferidos en el contexto de la presente invención son hidratos.

Los compuestos de la invención, según su estructura, pueden existir en diferentes formas estereoisoméricas, es decir, en la forma de isómeros configuracionales o incluso, de ser apropiado, como isómeros conformacionales (enantiómeros y/o diastereómeros, incluyendo aquellos en el caso de los atropisómeros). Por ello, la presente invención comprende los enantiómeros y diastereómeros y sus respectivas mezclas. Los constituyentes estereoisoméricamente homogéneos se pueden aislar de una manera conocida de estas mezclas de enantiómeros y/o diastereómeros; se da preferencia al uso de procedimientos cromatográficos para este fin, en especial cromatografía HPLC en una fase aquiral o quiral. En el caso de ácidos carboxílicos como intermediarios o productos finales, la separación alternativamente también es posible por medio de sales diastereoméricas usando bases aminadas quirales.

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

Los compuestos de la fórmula general (I) pueden adoptar la forma de variantes isotópicas. La invención comprende, por ende, una o varias variantes isotópicas de los compuestos de la fórmula general (I), en especial compuestos que contienen deuterio de la fórmula general (I).

La expresión "variante isotópica" de un compuesto o reactivo se define como un compuesto con una proporción no natural de uno o varios isótopos a partir de los cuales se forma un compuesto.

La expresión "variante isotópica del compuesto de la fórmula general (I)" se define como un compuesto de la fórmula general (I) con una proporción no natural de uno o varios isótopos a partir de los cuales se forma tal compuesto.

La expresión "proporción no natural" se entiende como una proporción de tal isótopo mayor que su frecuencia natural. Las frecuencias naturales de isótopos por emplear en este sentido se pueden hallar en "Isotopic Compositions of the Elements 1997", Pure Appl. Chem., 70(1), 217–235, 1998.

Los ejemplos de tales isótopos son isótopos estables y radiactivos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, cloro, bromo y yodo, como ^{2}H (deuterio), ^{3}H (tritio), ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{17}O, ^{18}O, ^{32}P, ^{33}P, ^{33}S, ^{34}S, ^{35}S, ^{36}S, ^{18}F, ^{36}Cl, ^{82}Br, ^{123}I, ^{124}I, ^{125}I, ^{129}I y ^{131}I.

Con respecto al tratamiento y/o profilaxis de los trastornos especificados en la presente, la(s) variante(s) isotópica(s) de la fórmula general (I) contienen preferentemente deuterio ("compuestos que contienen deuterio de la fórmula general (I)"). Las variantes isotópicas de los compuestos de la fórmula general (I) en la que se han incorporado uno o más isótopos radiactivos tales como ^{3}H o ^{14}C son beneficiosas, por ejemplo, en estudios de medicamentos y de distribución en los tejidos de los sustratos. Debido a su fácil incorporabilidad y detectabilidad, estos isótopos son particularmente preferidos. Es posible incorporar isótopos emisores de positrones tales como ^{18}F o ^{11}C en un compuesto de la fórmula general (I). Estas variantes isotópicas de los compuestos de la fórmula general (I) son adecuadas para su uso en aplicaciones de formación de imágenes *in vivo*. Los compuestos que contienen deuterio y que contienen ^{13}C de la fórmula general (I) se pueden usar en estudios preclínicos o clínicos en análisis de espectrometría de masas.

Las variantes isotópicas de la fórmula general (I) pueden prepararse mediante procedimientos conocidos por la persona experta tal como se describe en los esquemas y/o descritos en la presente, sustituyendo un reactivo por una variante isotópica del reactivo, preferiblemente un reactivo que contiene deuterio. De acuerdo con los sitios de deuteración deseados, en algunos casos, el deuterio de D_2O puede incorporarse directamente en los compuestos o en reactivos que se pueden usar para la síntesis de tales compuestos. Un reactivo útil para la incorporación de deuterio en las moléculas es gas de deuterio. Una vía rápida para la incorporación de deuterio es la deuteración catalítica de los enlaces olefínicos y de los enlaces acetilénicos. Para el intercambio directo de hidrógeno con deuterio en hidrocarburos que contienen grupos funcionales, también es posible utilizar catalizadores metálicos (es decir, Pd, Pt y Rh) en presencia de gas de deuterio. Diversos reactivos deuterados y unidades de síntesis son accesibles en comercios de empresas como, por ejemplo, C/D/N Isotopes, Quebec, Canadá; Cambridge Isotope Laboratories Inc., Andover, MA, EE.UU. y CombiPhos Catalists, Inc., Princeton, NJ, EE.UU. La expresión "compuesto que contiene de la fórmula general (I)" se define como un compuesto de la fórmula general (I) en la que uno o más átomos de hidrógeno han sido reemplazados por uno o más átomos de deuterio y en los cuales la frecuencia del deuterio en cada posición deuterizada en el compuesto de la fórmula general (I) es mayor que la frecuencia natural del deuterio, que es de aproximadamente el 0,015%. Más particularmente, en un compuesto que contiene deuterio de la fórmula general (I) la frecuencia del deuterio en cada posición deuterada en el compuesto de la fórmula general (I) es superior al 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70% o 80%, preferentemente superior al 90%, 95%, 96% o 97%, incluso más preferiblemente superior a 98% 99%, en esta posición o en estas posiciones. Será evidente que la frecuencia del deuterio en cada posición deuterada es independiente de la frecuencia del deuterio en otras posiciones deuteradas.

Mediante la incorporación selectiva de uno o más átomos de deuterio en un compuesto de la fórmula general (I), es posible alterar las propiedades fisicoquímicas (por ejemplo, la acidez [CL Perrin et al., *J. Am. Chem. Soc.* 2007, 129, 4490], basicidad [CL Perrin et al., *J. Am. Chem. Soc.*, 2005, 127, 9641], lipofilicidad [B. Testa y col., *Int. J. Pharm.* (3), 271]) y/o el perfil metabólico de la molécula y causar cambios en la relación de los compuestos originarios en metabolitos o las cantidades de los metabolitos formados. Tales cambios pueden conducir a beneficios terapéuticos particulares, por lo que son preferibles bajo circunstancias particulares. Se ha informado sobre coeficientes reducidas de metabolismo y de conmutación metabólica, donde se ha cambiado la relación entre los metabolitos, (A. E. Mutlib et al., *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 2000, 169, 102). Estos cambios en la exposición al fármaco originario y a los metabolitos pueden tener importantes consecuencias con respecto a las propiedades farmacodinámicas, la tolerabilidad y la eficacia de un compuesto de la fórmula general (I) que contiene deuterio. En algunos casos, la sustitución con deuterio reduce o elimina la formación de un metabolito tóxico indeseable y aumenta la formación de un metabolito deseado (por ejemplo, Nevirapine: AM Sharma y col., *Chem. Res. Toxicol.*, 2013, 26, 410 Efavirenz: AE Mutlib et al., *Toxicol Appl. Pharmacol.*, 2000, 169, 102). En otros casos, el efecto principal de la deuteración es el de reducir la eliminación sistémica. Como resultado de ello, aumenta la semivida biológica del compuesto. Los beneficios clínicos potenciales incluirían la capacidad de para mantener una exposición sistémica similar con disminución de los niveles máximos y un aumento en los niveles pasantes. Esto podría resultar en menores efectos secundarios y en una eficacia mejorada, en función de la relación entre las propiedades farmacocinéticas/farmacodinámicas del compuesto en particular. Los ejemplos de este efecto del deuterio incluyen ML–337 (C. J. Wentur et al., *J. Med. Chem.*, 2013, 56, 5208) y odanacatib (K. Kassahun et al., WO2012/112363). Se ha informado sobre otros casos más en los que los reducidos coeficientes de metabolismo resultan en un aumento en la exposición del fármaco sin cambiar el coeficiente de eliminación sistémica (por ejemplo, Rofecoxib: F. Schneider y col., *Arzneim, Forsch. Drug. Res. 2*006, 56, 295, Telaprevir: F. Maltais et al., *J. Med. Chem.*, 2009, 52, 7993). Los fármacos deuterados que muestran este efecto tienen menores requerimientos de dosificación (por ejemplo, un número menor número de dosis o una dosificación menor para lograr el efecto deseado) y/o pueden producir cargas de metabolitos más bajas.

Un compuesto de la fórmula general (I) puede tener varios sitios potenciales de ataque para el metabolismo. Para optimizar los efectos arriba descritos sobre las propiedades fisicoquímicas y sobre el perfil metabólico, se pueden seleccionar compuestos de fórmula general (I) que contienen deuterio provistos de un determinado patrón de uno o más intercambios de deuterio–hidrogeno. En particular, el o los átomos de deuterio del o de los compuestos de la fórmula general (I) que contienen está(n) unidos a un átomo de carbono y/o están situados en aquellas posiciones del compuesto de fórmula general (I) que son sitios de ataque para metabolizar enzimas tales como por ejemplo, citocromo P_{450}.

En este contexto, el término "profármacos" se refiere a compuestos que de por si pueden ser biológicamente activos o inactivos pero que reaccionan (por ejemplo, metabólicamente o hidrolíticamente) para dar compuestos de la invención durante su tiempo de permanencia en el organismo.

En el contexto de la presente invención, a menos que se especifique otra cosa, los sustituyentes se definen de la siguiente manera:

Alquilo en el contexto de la invención es un radical alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene el número particular de átomos de carbono especificado. Los ejemplos preferidos incluyen: metilo, etilo, n–propilo, isopropilo, n–butilo, isobutilo, 1–metilpropilo, ter–butilo, n–pentilo, isopentilo, 1–etilpropilo, 1–metilbutilo, 2–metilbutilo, 3–metilbutilo, n–hexilo, 1–metilpentilo, 2–metilpentilo, 3–metilpentilo, 4–metilpentilo, 3,3–dimetilbutilo, 1–etilbutilo, 2–etilbutilo, 1,4–dimetilpentilo, 4,4–dimetilpentilo y 1,4,4–trimetilpentilo.

Alquilcarbonilo en el contexto de la invención es un radical alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene el número particular de átomos de carbono especificado y un grupo carbonilo unido con el átomo de carbono. Los ejemplos preferidos incluyen: metilcarbonilo, etilcarbonilo, n–propilcarbonilo, isopropilcarbonilo y ter–butilcarbonilo.

Alcoxi en el contexto de la invención es un radical alcoxi de cadena lineal o ramificada que tiene el número particular de átomos de carbono especificado. Los ejemplos preferidos incluyen: metoxi, etoxi, *n*–propoxi, isopropoxi, *n*–butoxi y *ter*–butoxi.

Cicloalcoxi en el contexto de la invención es un radical alquilo saturado monocíclico que tiene el número particular de átomos de carbono del anillo especificado y se une a través de un átomo de oxígeno. Los ejemplos preferidos incluyen: ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi y ciclohexiloxi.

Cicloalquilo o carbociclo en el contexto de la invención es un radical alquilo saturado monocíclico que tiene el número particular de átomos de carbono del anillo especificado. Los ejemplos preferidos incluyen: ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

Cicloalquilcarbonilo en el contexto de la invención es un radical alquilo saturado monocíclico que tiene el número particular de átomos de carbono del anillo especificado y un grupo carbonilo unido con el átomo de carbono. Los ejemplos preferidos incluyen: ciclopropilcarbonilo, ciclobutilcarbonilo, ciclopentilcarbonilo, ciclohexilcarbonilo y cicloheptilcarbonilo.

Alcoxicarbonilo en el contexto de la invención es un radical alcoxi de cadena lineal o ramificada que tiene el número particular de átomos de carbono especificado y un grupo carbonilo unido con el átomo de oxígeno. Los ejemplos preferidos incluyen: metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, n–propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo y ter–butoxicarbonilo.

Heterociclo o heterociclilo en el contexto de la invención es un heterociclo monocíclico o bicíclico saturado que tiene el número particular de átomos del anillo especificado, contiene uno o dos heteroátomos del anillo del grupo de N, O, S, SO y SO_2 y se une a través de un átomo de carbono del anillo u opcionalmente un átomo de nitrógeno del anillo. Los ejemplos preferidos incluyen: azetidinilo, oxetanilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, tetrahidrofuranoílo, tiolanilo, piperidinilo, piperazinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, hexahidroazepinilo y hexahidro–1,4–diazepinilo. Se da preferencia a azetidinilo, oxetanilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranoilo, piperidinilo, piperazinilo, tetrahidropiranilo y morfolinilo.

Azaheterociclilo en el contexto de la invención es un heterociclo monocíclico o bicíclico, saturado o parcialmente insaturado que tiene el número particular de átomos del anillo especificado, contiene un átomo de nitrógeno y puede contener adicionalmente uno o dos heteroátomos más de anillos del grupo de N, O, S, SO y/o SO_2 y se une a través de un átomo de nitrógeno del anillo. Los ejemplos preferidos incluyen: pirrolidinilo, pirazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, 1,1–dioxotiomorfolinilo, hexahidroazepinilo, hexahidro–1,4–diazepinilo, 1,2,3,4–tetrahidroisoquinolinilo, 1,2,3,4–tetrahidroquinolinilo, indolinilo, 8–azabiciclo[3,2,1]octanilo, 9–azabiciclo[3,3,1]nonanilo, 3–azabiciclo[4,1,0]heptanilo y quinuclidinilo.

Heteroarilo en el contexto de la invención es un heterociclo aromático monocíclico o bicíclico (heteroaromático) que tiene el número particular de átomos del anillo especificado, contiene hasta cuatro heteroátomos de anillo iguales o diferentes del grupo de N, O y S y se une a través de un átomo de carbono del anillo u opcionalmente a través de un átomo de nitrógeno del anillo. Los ejemplos preferidos incluyen: furilo, pirrolilo, tienilo, pirazolilo, imidazolilo, quinolinilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo y triazinilo.

Monoalquilaminocarbonilo en el contexto de la invención es un grupo amino que se une a través de un grupo carbonilo y tiene un sustituyente de alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene el número particular de átomos de carbono especificado. Los ejemplos preferidos incluyen: metilaminocarbonilo, etilaminocarbonilo, *n*–propilaminocarbonilo, isopropilaminocarbonilo, *n*–butilaminocarbonilo, *ter*–butilaminocarbonilo, *n*–pentilaminocarbonilo y *n*–hexilaminocarbonilo.

Dialquilaminocarbonilo en el contexto de la invención es un grupo amino que se une a través de un grupo carbonilo y tiene dos sustituyentes de alquilo de cadena lineal o ramificada iguales o diferentes, donde cada uno tiene el número particular de átomos de carbono especificado. Los ejemplos preferidos incluyen: *N,N*–dimetilaminocarbonilo, *N,N*–dietilaminocarbonilo, *N*–etil–*N*–metilaminocarbonilo, *N*–metil–*N*–*n*–propilaminocarbonilo, *N*–*n*–butil–*N*–metilaminocarbonilo, *N*–ter–butil–*N*–metilaminocarbonilo, *N*–*n*–pentil–*N*–metilaminocarbonilo y *N*–*n*–hexil–*N*–metilaminocarbonilo.

Monoalquilaminosulfonilo en el contexto de la invención es un grupo amino que se une a través de a sulfonilo group y tiene un sustituyente de alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene el número particular de átomos de carbono especificado. Los ejemplos preferidos incluyen: metilaminosulfonilo, etilaminosulfonilo, *n*–propilaminosulfonilo, isopropilaminosulfonilo, *n*–butilaminosulfonilo, *ter*–butilaminosulfonilo, *n*–pentilaminosulfonilo y *n*–hexilaminosulfonilo.

Dialquilaminocarbonilo en el contexto de la invención es un grupo amino que se une a través de un grupo sulfonilo y tiene dos sustituyentes de alquilo de cadena lineal o ramificada iguales o diferentes que tienen cada uno el número particular de átomos de carbono especificado. Los ejemplos preferidos incluyen: *N,N*–dimetilaminosulfonilo, *N,N*–dietilaminosulfonilo, *N*–etil–*N*–metilaminosulfonilo, *N*–metil–*N*–*n*–propilaminosulfonilo, *N*–*n*–butil–*N*–metilaminosulfonilo, *N*–*ter*–butil–*N*–metilaminosulfonilo, *N*–*n*–pentil–*N*–metilaminosulfonilo y *N*–*n*–hexil–*N*–metilaminosulfonilo.

Monoalquilamino en el contexto de la invención es un grupo amino que tiene un sustituyente de alquilo lineal o ramificado que tiene el número particular de átomos de carbono especificado. Los ejemplos preferidos incluyen: metilamino, etilamino, *n*–propilamino, isopropilamino, *n*–butilamino, *ter*–butilamino, *n*–pentilamino y *n*–hexilamino.

Dialquilamino en el contexto de la invención es un grupo amino que tiene dos sustituyentes de alquilo de cadena lineal o ramificada iguales o diferentes que tienen cada uno el número particular de átomos de carbono especificado. Los ejemplos preferidos incluyen: *N,N*–dimetilamino, *N,N*–dietilamino, *N*–etil–*N*–metilamino, *N*–metil–*N*–*n*–propilamino, *N*–*n*–butil–*N*–metilamino, *N*–ter–butil–*N*–metilamino, *N*–*n*–pentil–*N*–metilamino y *N*–*n*–hexil–*N*–metilamino.

Halógeno en el contexto de la invención incluye flúor, cloro, bromo y yodo. Se da preferencia a cloro o flúor.

Un grupo oxo en el contexto de la invención es un átomo de oxígeno unido a un átomo de carbono a través de un enlace doble.

En las fórmulas del grupo que A, X y R^2 pueden representar, el punto final de la línea marcada por un símbolo #^{1} o #^{2} o #^{3} o #^{4} o #^{5} o * o ** o *** no representa un átomo de carbono o un grupo CH_2, pero es parte del enlace con el átomo respectivo al que se unen A, X y R^2.

Cuando se sustituyen radicales en los compuestos de la invención, los radicales pueden estar mono– o polisustituidos, a menos que se defina otra cosa. En el contexto de la presente invención, todos los radicales que se producen más de una vez se definen independientemente entre sí. Se prefiere la sustitución por uno o dos sustituyentes iguales o diferentes. Se da muy particular preferencia la sustitución por un sustituyente.

En el contexto de la presente invención, el término "tratamiento" o "tratamiento" incluye inhibición, retraso, control, alivio, atenuación, restricción, reducción, supresión, repelencia o curación de una enfermedad, una condición, un trastorno, una lesión o un problema de salud o el desarrollo, el curso o la progresión de tales estados y/o los síntomas de tales estados. El término "terapia" se entiende aquí como sinónimo del término "tratamiento".

Los términos "prevención", "profilaxis" y "preclusión" se usan como sinónimos en el contexto de la presente invención y se refieren a la evitación o reducción del riesgo de contraer, experimentar, sufrir o tener una enfermedad, una condición, un trastorno, una lesión o un problema de salud o un desarrollo o avance de tales estados y/o los síntomas de tales estados.

El tratamiento o la prevención de una enfermedad, una condición, un trastorno, una lesión o un problema de salud puede ser parcial o completo.

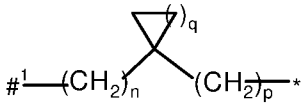
Se describen, pero no forman parte de la presente invención, compuestos de fórmula general (I), en la que

A es alquileno (C_1–C_4),

donde alquileno (C_1–C_4) puede estar sustituido con hidroxilo y metoxi y puede ser hasta trisustituido con flúor,

o

es un grupo de la fórmula



en donde

n es 1,

p es 0,

q es 1,

donde

#[1] marca el enlace con el átomo de nitrógeno del anillo 5–oxo–4,5–dihidro–1H–1,2,4–triazol–1–ilo,

* marca el enlace con R^1,

X es $–CR^6R^7–$ o $#^2–CR^6R^7–CR^8R^9–**$,

donde #[2] marca el enlace con el átomo de carbono del grupo $CR^4R^5–$,

donde ** marca el enlace con el átomo de carbono del anillo 5–oxo–4,5–dihidro–1H–1,2,4–triazol–1–ilo,

donde

R^6 es hidrógeno, flúor, metilo, etilo, metoxi, etoxi, trifluorometoxi, hidroxilo, mono–alquil (C_1–C_4)–amino o di–alquil (C_1–C_4)–amino,

en donde metilo y etilo puede ser hasta trisustituido con flúor,

R^7 es hidrógeno, flúor o metilo,

en donde metilo puede ser hasta trisustituido con flúor,

o

R^6 y R^7 junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo carbonilo,

o

R^6 y R^7 junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un ciclopropilo o anillo ciclobutilo,

o

R^6 y R^4 junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un ciclopropilo o anillo ciclobutilo,

R^8 es hidrógeno, flúor, metilo, etilo, metoxi, etoxi, trifluorometoxi, hidroxilo, mono–alquil (C_1–C_4)–amino o di–alquil (C_1–C_4)–amino,

en donde metilo y etilo puede ser hasta trisustituido con flúor,

R^9 es hidrógeno, flúor o metilo,

en donde metilo puede ser hasta trisustituido con flúor,

o

R^8 y R^9 junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un ciclopropilo o anillo ciclobutilo,

R^1 es cicloalquilo (C_5–C_6), fenilo o heteroarilo de 5 a 10 miembros,

en donde cicloalquilo (C_5–C_6) puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados, de modo independiente, del grupo de flúor, ciano, trifluorometilo, metilo, etilo, metoxi y etoxi,

en donde metilo y etilo puede ser hasta trisustituido con flúor,

donde fenilo está sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados, de modo independiente, del grupo de halógeno, ciano, alquilo (C_1–C_4), cicloalquilo (C_3–C_6), trifluorometilo, alcoxi (C_1–C_4), cicloalcoxi (C_3–C_5), monofluorometoxi,

difluorometoxi, trifluorometoxi, hidroxicarbonilo, alcoxi (C_1–C_4)–carbonilo, aminocarbonilo, mono–alquil (C_1–C_4)–aminocarbonilo, di–alquil (C_1–C_4)–aminocarbonilo, alquil (C_1–C_4)–sulfanilo, alquil (C_1–C_4)–sulfonilo, alquil (C_1–C_4)–sulfonimidoilo, aminosulfonilo, mono–alquil (C_1–C_4)–aminosulfonilo, di–alquil (C_1–C_4)–aminosulfonilo, alquil (C_1–C_4)–sulfinilo, amino, mono–alquil (C_1–C_4)–amino o di–alquil (C_1–C_4)–amino,

o

donde fenilo se puede fusionar con ciclopentilo, ciclohexilo, heterociclilo de 5 a 6 miembros o heteroarilo de 5 a 6 miembros,

en donde fenilo puede estar sustituido con metilo, etilo, cloro, flúor o metoxi,

en donde ciclopentilo, ciclohexilo, heterociclilo de 5 a 6 miembros y heteroarilo de 5 a 6 miembros puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes de metilo o etilo,

en donde metilo y etilo puede estar sustituido con metoxi, hidroxilo, monometilamino o dietilamino y hasta trisustituido con flúor,

o

donde heteroarilo de 5 a 10 miembros puede estar sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados, de modo independiente, del grupo de halógeno, ciano, alquilo (C_1–C_4), cicloalquilo (C_3–C_6), trifluorometilo, alcoxi (C_1–C_4), cicloalcoxi (C_3–C_5), difluorometoxi, trifluorometoxi, 2,2,2–trifluoroetoxi, hidroxicarbonilo, alcoxi (C_1–C_4)–carbonilo, aminocarbonilo, mono–alquil (C_1–C_4)–aminocarbonilo, di–alquil (C_1–C_4)–aminocarbonilo, alquil (C_1–C_4)–sulfanilo, alquil (C_1–C_4)–sulfonilo, alquil (C_1–C_4)–sulfonimidoilo, aminosulfonilo, mono–alquil (C_1–C_4)–aminosulfonilo, di–alquil (C_1–C_4)–aminosulfonilo, alquil (C_1–C_4)–sulfinilo, amino, mono–alquil (C_1–C_4)–amino o di–alquil (C_1–C_4)–amino,

o

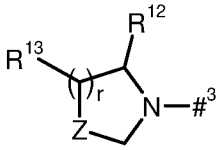
donde heteroarilo de 5 a 10 miembros puede estar fusionado en ciclopentilo, ciclohexilo o heterociclilo de 5 a 6 miembros,

donde heteroarilo de 5 a 10 miembros puede estar sustituido con metilo, etilo, cloro, flúor o metoxi,

en donde ciclopentilo, ciclohexilo y heterociclilo de 5 a 6 miembros puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes de alquilo (C_1–C_4),

en donde alquilo (C_1–C_4) puede estar sustituido con alcoxi (C_1–C_4), hidroxilo, mono–alquil (C_1–C_4)–amino o di–alquil (C_1–C_4)–amino y hasta pentasustituido con flúor,

R^2 es un grupo de la fórmula



donde

#3 marca el enlace con el átomo de carbono del carbonilo,

r es 0 o 1,

Z es S, SO, SO_2 o $CR^{14A}R^{14B}$,

en donde

R^{14A} es hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo (C_1–C_4), ciclopropilo, trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, hidroxilo, metoxi, etoxi, ciclopropoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, 2,2,2–trifluoroetoxi, hidroxicarbonilo, aminocarbonilo o amino,

en donde alquilo (C_1–C_4) puede estar sustituido con hidroxilo, amino, mono–alquil (C_1–C_4)–amino o di–alquil (C_1–C_4)–amino,

R^{14B} es hidrógeno, flúor, metilo o trifluorometilo,

o

R^{14A} y R^{14B} junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo carbonilo,

R^{12} es hidrógeno, ciano, metilo, etilo, acetilo o formilo,

en donde metilo puede estar sustituido con hidroxilo o hasta pentasustituido con flúor,

en donde acetilo está sustituido con hidroxilo o hasta trisustituido con flúor,

R^{13} es hidrógeno, flúor o metilo,

o

R^{12} y R^{13} junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo ciclopropilo,

en donde el anillo ciclopropilo puede estar hasta disustituido con flúor,

o

R^{13} y R^{14A} junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un ciclopropilo o anillo ciclobutilo,

en donde el ciclopropilo o anillo ciclobutilo puede estar hasta disustituido con flúor,

o

R^{14A} y R^{14B} junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un ciclopropilo o anillo ciclobutilo,

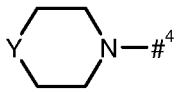
en donde el ciclopropilo o anillo ciclobutilo puede estar hasta disustituido con flúor,

donde R^{13}, R^{14A} y R^{14B} son hidrógeno cuando R^{12} no es hidrógeno,

donde R^{12} es hidrógeno cuando uno de los R^{13}, R^{14A} y R^{14B} sustituyentes no es hidrógeno,

o

es un grupo de la fórmula



donde

$\#^4$ marca el enlace con el átomo de carbono del carbonilo,

Y es NR^{15}, $CR^{16A}R^{16B}$, oxígeno o azufre,

en donde

R^{15} es hidrógeno o metilo,

R^{16A} es hidrógeno o metilo,

R^{16B} es hidrógeno o metilo,

R^3 es hidrógeno o metilo,

R^4 es hidrógeno, flúor, metilo, etilo, metoxi, etoxi, trifluorometoxi, hidroxilo, mono–alquil (C_1–C_4)–amino o di–alquil (C_1–C_4)–amino,

en donde metilo y etilo puede ser hasta trisustituido con flúor,

R^5 es hidrógeno, flúor o metilo,

en donde metilo puede ser hasta trisustituido con flúor,

o

R^4 y R^5 junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo ciclopropilo,

y las sales, solvatos y solvatos de las sales de los compuestos de la fórmula (I).

Se da particular preferencia en el contexto de la presente invención a compuestos de la fórmula general (I), en donde

A es $–CH_2–$, $–CH(CH_3)–$, $–CH_2CH_2–$, $\#^5–CH_2CH(CH_3)–***$, $\#^5–CH_2C(CH_3)_2–***$, $\#^5–CH_2CHF–***$ o $\#^5–CH_2CF_2–***$,

donde $\#^5$ marca el enlace con el átomo de nitrógeno del anillo 5–oxo–4,5–dihidro–1H–1,2,4–triazol–1–ilo,

donde *** marca el enlace con el grupo R^1,

X es $–\#^2–CR^6R^7–CR^8R^9–**$,

donde $\#^2$ marca el enlace con el átomo de carbono del grupo $CR^4R^5–$,

donde ** marca el enlace con el átomo de carbono del anillo 5–oxo–4,5–dihidro–1H–1,2,4–triazol–1–ilo,

donde

R^6 es hidrógeno, flúor, metilo, trifluorometilo o hidroxilo,

R^7 es hidrógeno, flúor o metilo,

o

R^6 y R^7 junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo ciclopropilo,

R^8 es hidrógeno, flúor, metilo o trifluorometilo,

R^9 es hidrógeno, flúor o metilo,

R^1 es fenilo o heteroarilo de 5 a 6 miembros, donde el fenilo está sustituido con 1 a 3 sustituyentes como se define en la reivindicación 2,

o

donde fenilo se puede fusionar con ciclopentilo, ciclohexilo, heterociclilo de 5 a 6 miembros o heteroarilo de 5 a 6 miembros,

en donde ciclopentilo, ciclohexilo, heterociclilo ($C_5–C_6$) y heteroarilo de 5 a 6 miembros puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes de metilo o etilo,

o

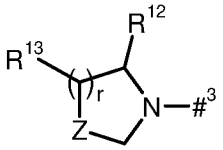
donde heteroarilo de 5 a 6 miembros puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados, de modo independiente, del grupo de flúor, cloro, ciano, metilo, etilo, trifluorometilo, metoxi, etoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, 2,2,2–trifluoroetoxi, metilaminocarbonilo, ter–butilaminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo,

donde heteroarilo de 5 a 6 miembros puede estar fusionado en ciclopentilo, ciclohexilo, heterociclilo de 5 a 6 miembros, fenilo o heteroarilo de 5 a 6 miembros,

donde heteroarilo de 5 a 6 miembros puede estar sustituido con metilo, etilo, cloro, flúor o metoxi,

en donde ciclopentilo, ciclohexilo, heterociclilo de 5 a 6 miembros, fenilo y heteroarilo de 5 a 6 miembros puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes de alquilo ($C_1–C_4$),

R^2 es un grupo de la fórmula



donde

$\#^3$ marca el enlace con el átomo de carbono del carbonilo,

r es 0 o 1,

Z es S o $CR^{14A}R^{14B}$ cuando r es 0,

Z es S, SO, SO_2 o $CR^{14A}R^{14B}$ cuando r es 1,

en cada uno de los cuales

R^{14A} es hidrógeno, flúor, metilo, trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, hidroxilo, metoxi, difluorometoxi o trifluorometoxi,

R^{14B} es hidrógeno o flúor,

o

R^{14A} y R^{14B} junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo carbonilo,

R^{12} es hidrógeno, ciano, metilo, acetilo o formilo,

en donde acetilo está sustituido con hidroxilo o hasta trisustituido con flúor,

R^{13} es hidrógeno, flúor o metilo,

o

R^{12} y R^{13} junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo ciclopropilo,

o

R^{13} y R^{14A} junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo ciclopropilo,

en donde el anillo ciclopropilo puede estar hasta disustituido con flúor,

o

R^{14A} y R^{14B} junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo ciclopropilo,

en donde el anillo ciclopropilo puede estar hasta disustituido con flúor,

donde R^{13}, R^{14A} y R^{14B} son hidrógeno cuando R^{12} no es hidrógeno,

donde R^{12} es hidrógeno cuando uno de los R^{13}, R^{14A} y R^{14B} sustituyentes no es hidrógeno,

R^3 es hidrógeno,

R^4 es hidrógeno, flúor o metilo,

R^5 es hidrógeno,

y las sales, solvatos y solvatos de las sales de los compuestos de la fórmula (I).

Se da particular preferencia en el contexto de la presente invención a compuestos de la fórmula general (I), en donde

A es $–CH_2–$, $–CH(CH_3)–$, $–CH_2CH_2–$, $\#^5–CH_2CH(CH_3)–***$, $\#^5–CH_2C(CH_3)_2–***$, $\#^5–CH_2CHF–***$ o $\#^5–CH_2CF_2–***$,

donde $\#^5$ marca el enlace con el átomo de nitrógeno del anillo 5–oxo–4,5–dihidro–1H–1,2,4–triazol–1–ilo,

donde *** marca el enlace con el grupo R^1,

X es $–\#^2–CR^6R^7–CR^8R^9–**$,

donde $\#^2$ marca el enlace con el átomo de carbono del grupo $CR^4R^5–$,

donde ** marca el enlace con el átomo de carbono del anillo 5–oxo–4,5–dihidro–1H–1,2,4–triazol–1–ilo,

donde

R^6 es hidrógeno, flúor, metilo, trifluorometilo o hidroxilo,

R^7 es hidrógeno, flúor o metilo,

o

R^6 y R^7 junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo ciclopropilo,

R^8 es hidrógeno, flúor, metilo o trifluorometilo,

R^9 es hidrógeno, flúor o metilo,

R^1 es fenilo o heteroarilo de 5 a 6 miembros,

donde fenilo está sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados, de modo independiente, del grupo de flúor, cloro, ciano, metilo, etilo, trifluorometilo, metoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, hidroxicarbonilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, ter–butoxicarbonilo, metilaminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo, metilsulfanilo, metilsulfonilo, metilsulfonimidoilo, aminosulfonilo o metilsulfinilo,

o

donde fenilo se puede fusionar con ciclopentilo, ciclohexilo, heterociclilo de 5 a 6 miembros o heteroarilo de 5 a 6 miembros,

en donde ciclopentilo, ciclohexilo, heterociclilo de 5 a 6 miembros y heteroarilo de 5 a 6 miembros puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes de metilo o etilo,

o

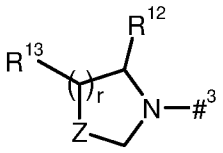
donde heteroarilo de 5 a 6 miembros puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados, de modo independiente, del grupo de flúor, cloro, ciano, metilo, etilo, trifluorometilo, metoxi, etoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, 2,2,2–trifluoroetoxi, metilaminocarbonilo, ter–butilaminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo,

donde heteroarilo de 5 a 6 miembros puede estar fusionado en ciclopentilo, ciclohexilo, heterociclilo de 5 a 6 miembros, fenilo o heteroarilo de 5 a 6 miembros,

donde heteroarilo de 5 a 6 miembros puede estar sustituido con metilo, etilo, cloro, flúor o metoxi,

en donde ciclopentilo, ciclohexilo, heterociclilo de 5 a 6 miembros, fenilo y heteroarilo de 5 a 6 miembros puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes de alquilo (C_1–C_4),

R^2 es un grupo de la fórmula



donde

$\#^3$ marca el enlace con el átomo de carbono del carbonilo,

r es 0 o 1,

Z es S o $CR^{14A}R^{14B}$ cuando r es 0,

Z es S, SO, SO_2 o $CR^{14A}R^{14B}$ cuando r es 1,

en cada uno de los cuales

R^{14A} es hidrógeno, flúor, metilo, trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, hidroxilo, metoxi, difluorometoxi o trifluorometoxi,

R^{14B} es hidrógeno o flúor,

o

R^{14A} y R^{14B} junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo carbonilo,

R^{12} es hidrógeno, ciano, metilo, acetilo o formilo,

en donde acetilo está sustituido con hidroxilo o hasta trisustituido con flúor,

R^{13} es hidrógeno, flúor o metilo,

o

R^{12} y R^{13}junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo ciclopropilo,

o

R^{13} y R^{14A} junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo ciclopropilo,

en donde el anillo ciclopropilo puede estar hasta disustituido con flúor,

o

R^{14A} y R^{14B} junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo ciclopropilo,

en donde el anillo ciclopropilo puede estar hasta disustituido con flúor,

donde R^{13}, R^{14A} y R^{14B} son hidrógeno cuando R^{12} no es hidrógeno,

donde R^{12} es hidrógeno cuando uno de los R^{13}, R^{14A} y R^{14B} sustituyentes no es hidrógeno,

R^3 es hidrógeno,

R^4 es hidrógeno, flúor o metilo,

R^5 es hidrógeno,

y las sales, solvatos y solvatos de las sales de los compuestos de la fórmula (I).

Se da particular preferencia en el contexto de la presente invención a los compuestos de la fórmula general (I), en donde

A es $–CH_2–$, $–CH(CH_3)–$, $–CH_2CH_2–$, $\#^5–CH_2CH(CH_3)–***$, $\#^5–CH_2C(CH_3)_2–***$, $\#^5–CH_2CHF–***$ o $\#^5–CH_2CF_2–***$,

donde $\#^5$ marca el enlace con el átomo de nitrógeno del anillo 5–oxo–4,5–dihidro–1H–1,2,4–triazol–1–ilo,

donde *** marca el enlace con el grupo R^1,

X es $–\#^2–CR^6R^7–CR^8R^9–**$,

donde $\#^2$ marca el enlace con el átomo de carbono del grupo $CR^4R^5–$,

donde ** marca el enlace con el átomo de carbono del anillo 5–oxo–4,5–dihidro–1H–1,2,4–triazol–1–ilo,

donde

R^6 es hidrógeno, flúor, metilo, trifluorometilo o hidroxilo,

R^7 es hidrógeno, flúor o metilo,

o

R^6 y R^7 junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo ciclopropilo,

R^8 es hidrógeno, flúor, metilo o trifluorometilo,

R^9 es hidrógeno, flúor o metilo,

R^1 es fenilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, tiofenilo, oxazolilo, oxadiazolilo o piridilo,

donde fenilo está sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados, de modo independiente, del grupo de flúor, cloro, ciano, metilo, etilo, trifluorometilo, metoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, hidroxicarbonilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, ter–butoxicarbonilo, metilaminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo, metilsulfanilo, metilsulfonilo, metilsulfonimidoilo, aminosulfonilo o metilsulfinilo,

o

donde fenilo se puede fusionar con ciclopentilo, ciclohexilo, pirazolilo o piridilo,

en donde ciclopentilo, ciclohexilo, pirazolilo o piridilo puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes de metilo o etilo,

o

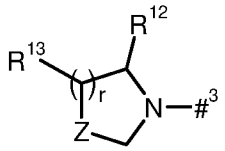
donde pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, tiofenilo, oxazolilo, oxadiazolilo o piridilo puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados, de modo independiente, del grupo de flúor, cloro, ciano, metilo, etilo, trifluorometilo, metoxi, etoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, 2,2,2–trifluoroetoxi, metilaminocarbonilo, ter–butilaminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo,

donde pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, tiofenilo, oxazolilo, oxadiazolilo o piridilo puede estar fusionado en ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo o piridilo,

en donde piridilo puede estar sustituido con metilo, etilo, cloro, flúor o metoxi,

en donde ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo y piridilo puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes de alquilo (C_1–C_4),

R^2 es un grupo de la fórmula



donde

$\#^3$ marca el enlace con el átomo de carbono del carbonilo,

r es 0 o 1,

Z es S o $CR^{14A}R^{14B}$ cuando r es 0,

Z es S, SO, SO_2 o $CR^{14A}R^{14B}$ cuando r es 1,

en cada uno de los cuales

R^{14A} es hidrógeno, flúor, metilo, trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, hidroxilo, metoxi, difluorometoxi o trifluorometoxi,

R^{14B} es hidrógeno o flúor,

o

R^{14A} y R^{14B} junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo carbonilo,

R^{12} es hidrógeno, ciano, metilo, acetilo o formilo,

en donde acetilo está sustituido con hidroxilo o hasta trisustituido con flúor,

R^{13} es hidrógeno, flúor o metilo,

o

R^{12} y R^{13}junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo ciclopropilo,

o

R^{13} y R^{14A} junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo ciclopropilo,

en donde el anillo ciclopropilo puede estar hasta disustituido con flúor,

o

R^{14A} y R^{14B} junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo ciclopropilo,

en donde el anillo ciclopropilo puede estar hasta disustituido con flúor,

donde R^{13}, R^{14A} y R^{14B} son hidrógeno cuando R^{12} no es hidrógeno,

donde R^{12} es hidrógeno cuando uno de los R^{13}, R^{14A} y R^{14B} sustituyentes no es hidrógeno,

R^3 es hidrógeno,

R^4 es hidrógeno, flúor o metilo,

R^5 es hidrógeno,

y las sales, solvatos y solvatos de las sales de los compuestos de la fórmula (I).

En el contexto de la presente invención, también se da preferencia a los compuestos de la fórmula (I), en donde

A es $–CH_2–$, $–CH(CH_3)–$, $–CH_2CH_2–$, $\#^5–CH_2CH(CH_3)–***$, $\#^5–CH_2C(CH_3)_2–***$, $\#^5–CH_2CHF–***$ o $\#^5–CH_2CF_2–***$,

donde $\#^5$ marca el enlace con el átomo de nitrógeno del anillo 5–oxo–4,5–dihidro–1H–1,2,4–triazol–1–ilo,

donde *** marca el enlace con el grupo R^1,

y sus solvatos, sales y solvatos de sus sales.

Se da particular preferencia en el contexto de la presente invención también a los compuestos de la fórmula (I), en donde

A es $–CH_2–$, $–CH(CH_3)–$ o $–CH_2CH_2–$,

y sus solvatos, sales y solvatos de sus sales.

Se da particular preferencia en el contexto de la presente invención también a los compuestos de la fórmula (I), en donde

A es $–CH_2–$,

y sus solvatos, sales y solvatos de sus sales.

En el contexto de la presente invención, también se da preferencia a los compuestos de la fórmula (I), en donde

X es $–\#^2–CR^6R^7–CR^8R^9–**$,

donde $\#^2$ marca el enlace con el átomo de carbono del grupo $CR^4R^5–$,

donde ** marca el enlace con el átomo de carbono del anillo 5–oxo–4,5–dihidro–1H–1,2,4–triazol–1–ilo,

donde

R^6 es hidrógeno, flúor, metilo, trifluorometilo o hidroxilo,

R^7 es hidrógeno, flúor o metilo,

o

R^6 y R^7 junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo ciclopropilo,

y sus solvatos, sales y solvatos de sus sales.

En el contexto de la presente invención, también se da preferencia a los compuestos de la fórmula (I), en donde

X es $–\#^2–CR^6R^7–CR^8R^9–**$,

donde $\#^2$ marca el enlace con el átomo de carbono del grupo $CR^4R^5–$,

donde ** marca el enlace con el átomo de carbono del anillo 5–oxo–4,5–dihidro–1H–1,2,4–triazol–1–ilo,

donde

R^6 es hidrógeno, flúor, metilo, trifluorometilo o hidroxilo,

R^7 es hidrógeno, flúor o metilo,

o

R^6 y R^7 junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo ciclopropilo,

R^8 es hidrógeno, flúor, metilo o trifluorometilo,

R^9 es hidrógeno, flúor o metilo,

y sus solvatos, sales y solvatos de sus sales.

Se da particular preferencia en el contexto de la presente invención también a los compuestos de la fórmula (I), en donde

X es – #^{2}–CR^6R^7–CR^8R^9–**,

donde #^{2} marca el enlace con el átomo de carbono del grupo CR^4R^5–,

donde ** marca el enlace con el átomo de carbono del anillo 5–oxo–4,5–dihidro–1H–1,2,4–triazol–1–ilo,

donde

R^6 es hidrógeno, flúor, metilo o trifluorometilo,

R^7 es hidrógeno,

y sus solvatos, sales y solvatos de sus sales.

Se da particular preferencia en el contexto de la presente invención también a los compuestos de la fórmula (I), en donde

X es – #^{2}–CR^6R^7–CR^8R^9–**,

donde #^{2} marca el enlace con el átomo de carbono del grupo CR^4R^5–,

donde ** marca el enlace con el átomo de carbono del anillo 5–oxo–4,5–dihidro–1H–1,2,4–triazol–1–ilo,

donde

R^6 es trifluorometilo,

R^7 es hidrógeno,

R^8 es hidrógeno,

R^9 es hidrógeno,

y sus solvatos, sales y solvatos de sus sales.

En el contexto de la presente invención, también se da preferencia a los compuestos de la fórmula (I), en donde

X es – #^{2}–CR^6R^7–CR^8R^9–**,

donde #^{2} marca el enlace con el átomo de carbono del grupo CR^4R^5–,

donde ** marca el enlace con el átomo de carbono del anillo 5–oxo–4,5–dihidro–1H–1,2,4–triazol–1–ilo,

donde

R^6 es hidrógeno,

R^7 es hidrógeno,

R^8 es hidrógeno, flúor, metilo o trifluorometilo,

R^9 es hidrógeno, flúor o metilo,

y sus solvatos, sales y solvatos de sus sales.

Se da particular preferencia en el contexto de la presente invención también a los compuestos de la fórmula (I), en donde

X es – #^{2}–CR^6R^7–CR^8R^9–**,

donde #^{2} marca el enlace con el átomo de carbono del grupo CR^4R^5–,

donde ** marca el enlace con el átomo de carbono del anillo 5–oxo–4,5–dihidro–1H–1,2,4–triazol–1–ilo,

donde

R^6 es hidrógeno,

R^7 es hidrógeno,

R^8 es flúor,

R^9 es flúor,

y sus solvatos, sales y solvatos de sus sales.

Se da particular preferencia en el contexto de la presente invención también a los compuestos de la fórmula (I), en donde

X es – #^{2}–CR^6R^7–CR^8R^9–**,

donde #^{2} marca el enlace con el átomo de carbono del grupo CR^4R^5–,

donde ** marca el enlace con el átomo de carbono del anillo 5–oxo–4,5–dihidro–1H–1,2,4–triazol–1–ilo,

donde

R^6 es hidrógeno,

R^7 es hidrógeno,

R^8 es hidrógeno,

R^9 es hidrógeno,

y sus solvatos, sales y solvatos de sus sales.

En el contexto de la presente invención, también se da preferencia a los compuestos de la fórmula (I), en donde

R^1 es fenilo o heteroarilo de 5 a 6 miembros,

donde fenilo está sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados, de modo independiente, del grupo de flúor, cloro, ciano, metilo, etilo, trifluorometilo, metoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, hidroxicarbonilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, ter–butoxicarbonilo, metilaminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo, metilsulfanilo, metilsulfonilo, metilsulfonimidoilo, aminosulfonilo o metilsulfinilo,

o

donde fenilo se puede fusionar con ciclopentilo, ciclohexilo, heterociclilo de 5 a 6 miembros o heteroarilo de 5 a 6 miembros,

en donde ciclopentilo, ciclohexilo, heterociclilo (C_5–C_6) y heteroarilo de 5 a 6 miembros puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes de metilo o etilo,

o

donde heteroarilo de 5 a 6 miembros puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados, de modo independiente, del grupo de flúor, cloro, ciano, metilo, etilo, trifluorometilo, metoxi, etoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, 2,2,2–trifluoroetoxi, metilaminocarbonilo, ter–butilaminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo,

donde heteroarilo de 5 a 6 miembros puede estar fusionado en ciclopentilo, ciclohexilo, heterociclilo de 5 a 6 miembros, fenilo o heteroarilo de 5 a 6 miembros,

donde heteroarilo de 5 a 6 miembros puede estar sustituido con metilo, etilo, cloro, flúor o metoxi,

en donde ciclopentilo, ciclohexilo, heterociclilo de 5 a 6 miembros, fenilo y heteroarilo de 5 a 6 miembros puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes de alquilo (C_1–C_4),

y sus solvatos, sales y solvatos de sus sales.

En el contexto de la presente invención, también se da preferencia a los compuestos de la fórmula (I), en donde

R^1 es heteroarilo de 5 a 6 miembros,

donde heteroarilo de 5 a 6 miembros puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados, de modo independiente, del grupo de flúor, cloro, ciano, metilo, etilo, trifluorometilo, metoxi, etoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, 2,2,2–trifluoroetoxi, metilaminocarbonilo, ter–butilaminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo,

donde heteroarilo de 5 a 6 miembros puede estar fusionado en ciclopentilo, ciclohexilo, heterociclilo de 5 a 6 miembros, fenilo o heteroarilo de 5 a 6 miembros,

donde heteroarilo de 5 a 6 miembros puede estar sustituido con metilo, etilo, cloro, flúor o metoxi,

en donde ciclopentilo, ciclohexilo, heterociclilo de 5 a 6 miembros, fenilo y heteroarilo de 5 a 6 miembros puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes de alquilo (C_1–C_4),

y sus solvatos, sales y solvatos de sus sales.

En el contexto de la presente invención, también se da preferencia a los compuestos de la fórmula (I), en donde

R^1 es fenilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, tiofenilo, oxazolilo, oxadiazolilo o piridilo,

donde fenilo está sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados, de modo independiente, del grupo de flúor, cloro, ciano, metilo, etilo, trifluorometilo, metoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, hidroxicarbonilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, ter–butoxicarbonilo, metilaminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo, metilsulfanilo, metilsulfonilo, metilsulfonimidoilo, aminosulfonilo o metilsulfinilo,

o

donde fenilo se puede fusionar con ciclopentilo, ciclohexilo, pirazolilo o piridilo,

en donde ciclopentilo, ciclohexilo, pirazolilo o piridilo puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes de metilo o etilo,

o

donde pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, tiofenilo, oxazolilo, oxadiazolilo o piridilo puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados, de modo independiente, del grupo de flúor, cloro, ciano, metilo, etilo, trifluorometilo, metoxi, etoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, 2,2,2–trifluoroetoxi, metilaminocarbonilo, ter–butilaminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo,

donde pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, tiofenilo, oxazolilo, oxadiazolilo o piridilo puede estar fusionado en ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo o piridilo,

en donde piridilo puede estar sustituido con metilo, etilo, cloro, flúor o metoxi,

en donde ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo y piridilo puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes de alquilo (C_1–C_4),

y sus solvatos, sales y solvatos de sus sales.

En el contexto de la presente invención, también se da preferencia a los compuestos de la fórmula (I), en donde

R^1 es fenilo,

donde fenilo está sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados, de modo independiente, del grupo de flúor, cloro, ciano, metilo, etilo, trifluorometilo, metoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, hidroxicarbonilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, ter–butoxicarbonilo, metilaminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo, metilsulfanilo, metilsulfonilo, metilsulfonimidoilo, aminosulfonilo o metilsulfinilo,

o

donde fenilo se puede fusionar con ciclopentilo, ciclohexilo, pirazolilo o piridilo,

en donde ciclopentilo, ciclohexilo, pirazolilo o piridilo puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes de metilo o etilo,

y sus solvatos, sales y solvatos de sus sales.

Se da particular preferencia en el contexto de la presente invención también a los compuestos de la fórmula (I), en donde

R^1 es pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, tiofenilo, oxazolilo u oxadiazolilo,

donde fenilo se puede fusionar con ciclopentilo, ciclohexilo, pirazolilo o piridilo,

en donde ciclopentilo, ciclohexilo, pirazolilo o piridilo puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes de metilo o etilo,

donde pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, tiofenilo, oxazolilo u oxadiazolilo puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados, de modo independiente, del grupo de flúor, cloro, ciano, metilo, etilo, trifluorometilo, metoxi, etoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, 2,2,2–trifluoroetoxi, metilaminocarbonilo, ter–butilaminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo,

donde pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, tiofenilo, oxazolilo, oxadiazolilo o piridilo puede estar fusionado en ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo o piridilo,

en donde piridilo puede estar sustituido con metilo, etilo, cloro, flúor o metoxi,

en donde ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo y piridilo puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes de alquilo (C_1–C_4),

y sus solvatos, sales y solvatos de sus sales.

Se da particular preferencia en el contexto de la presente invención también a los compuestos de la fórmula (I), en donde

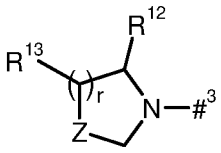
R^1 es piridilo,

donde piridilo puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, de modo independiente entre sí, del grupo que consiste en flúor, cloro, trifluorometilo y metoxi,

y sus solvatos, sales y solvatos de sus sales.

En el contexto de la presente invención, también se da preferencia a los compuestos de la fórmula (I), en donde

R^2 es un grupo de la fórmula



donde

#3 marca el enlace con el átomo de carbono del carbonilo,

r es 0 o 1,

Z es S o $CR^{14A}R^{14B}$ cuando r es 0,

Z es S, SO, SO_2 o $CR^{14A}R^{14B}$ cuando r es 1,

en cada uno de los cuales

R^{14A} es hidrógeno, flúor, metilo, trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, hidroxilo, metoxi, difluorometoxi o trifluorometoxi,

R^{14B} es hidrógeno o flúor,

o

R^{14A} y R^{14B} junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo carbonilo,

R^{12} es hidrógeno, ciano, metilo, acetilo o formilo,

en donde acetilo está sustituido con hidroxilo o hasta trisustituido con flúor,

R^{13} es hidrógeno, flúor o metilo,

o

R^{12} y R^{13}junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo ciclopropilo,

o

R^{13} y R^{14A} junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo ciclopropilo,

en donde el anillo ciclopropilo puede estar hasta disustituido con flúor, R^{12} y R^{13}

o

R^{14A} y R^{14B} junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo ciclopropilo,

en donde el anillo ciclopropilo puede estar hasta disustituido con flúor,

donde R^{13}, R^{14A} y R^{14B} son hidrógeno cuando R^{12} no es hidrógeno,

donde R^{12} es hidrógeno cuando uno de los R^{13}, R^{14A} y R^{14B} sustituyentes no es hidrógeno,

y sus solvatos, sales y solvatos de sus sales.

En el contexto de la presente invención, también se da preferencia a los compuestos de la fórmula (I), en donde

R^3 es hidrógeno,

y sus solvatos, sales y solvatos de sus sales.

En el contexto de la presente invención, también se da preferencia a los compuestos de la fórmula (I), en donde

R^4 es hidrógeno, flúor o metilo,

y sus solvatos, sales y solvatos de sus sales.

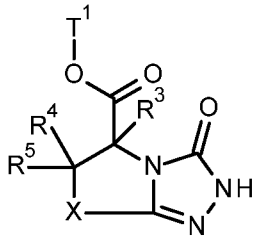
En el contexto de la presente invención, también se da preferencia a los compuestos de la fórmula (I), en donde

R^5 es hidrógeno,

y sus solvatos, sales y solvatos de sus sales.

La invención también proporciona un proceso para preparar los compuestos de la fórmula (I) de la invención, caracterizado porque

[A] un compuesto de la fórmula (II)



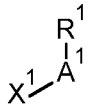
(II)

en donde R^3, R^4, R^5 y X tienen cada uno las definiciones dadas en la reivindicación 1,

y

T^1 es alquilo (C_1–C_4) o bencilo,

se hace reaccionar en un solvente inerte en presencia de una base apropiada con un compuesto de la fórmula (III)



(III)

en donde

A^1 es $–CH_2–$, $–CH(CH_3)–$, $–CH_2CH_2–$, $\#^5–CH_2CH(CH_3)–***$, $\#^5–CH_2C(CH_3)_2–***$, $\#^5–CH_2CHF–***$ o $\#^5–CH_2CF_2–***$,

donde $\#^5$ marca el enlace con X^1,

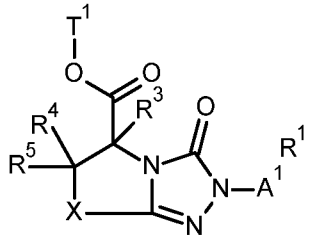
donde *** marca el enlace con el grupo R^1,

R^1 tiene las definiciones dadas en la reivindicación 1,

y

X^1 es un grupo saliente apropiado, en especial cloro, bromo, yodo, mesilato {(metilsulfonil)oxi}, triflato {[(trifluorometil)sulfonil]oxi}, nonaflato {[(nonafluorobutil)sulfonil]oxi}, nosilato {[(4–nitrofenil)sulfonil]oxi} o tosilato {[(4–metilfenil)sulfonil]oxi},

para dar un compuesto de la fórmula (IV)

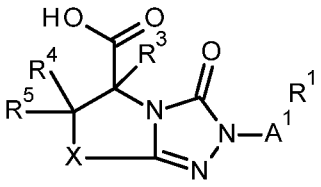


(IV)

en donde A^1, R^1, R^3, R^4, R^5, X tienen cada uno las definiciones dadas con anterioridad, y

T^1 es alquilo (C_1-C_4) o bencilo,

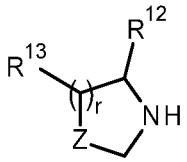
luego los últimos se convierten removiendo el grupo "T^1" en un solvente inerte en presencia de una base o ácido apropiados en un compuesto de la fórmula (V)



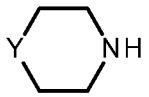
(V)

en donde A^1, R^1, R^3, R^4, R^5 y X tienen cada uno las definiciones dadas en la reivindicación 1,

y luego el último se hace reaccionar en un solvente inerte en condiciones de acoplamiento de amidas con una amina de la fórmula (VI–A) o (VI–B)



(VI–A) o



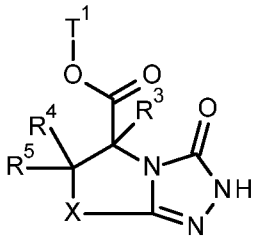
(VI–B)

en donde r, Z, R^{12} y R^{13} tienen cada uno las definiciones dadas en la reivindicación 1,

y luego cualquier grupo protector presente se desprende por procedimientos conocidos por los expertos en la técnica y los compuestos resultantes de la fórmula (I) se convierten opcionalmente con los (i) solventes apropiados y/o (ii) ácidos o bases en sus solvatos, sales y/o solvatos de sus sales,

o

[B] un compuesto de la fórmula (II)



(II)

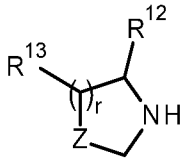
en donde A^1, R^1, R^3, R^4, R^5 y X tienen cada uno las definiciones dadas en la reivindicación 1,

y

T^1 es alquilo (C_1–C_4) o bencilo,

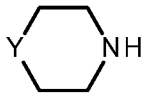
se hace reaccionar en un solvente inerte en presencia de una base apropiada con

una amina de la fórmula (VI–A) o (VI–B)



(VI–A)

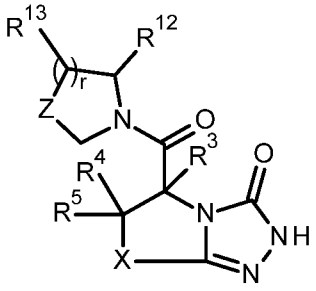
o



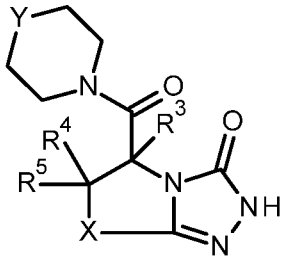
(VI–B)

en donde Y, Z, R^{12} y R^{13} tienen cada uno las definiciones dadas con anterioridad,

para dar un compuesto de la fórmula (XXIII–A) o (XXIII–B)



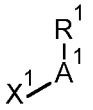
(XXIII–A) o



(XXIII–B)

en donde r, R^3, R^4, R^5, R^{12}, R^{13}, X, Y y Z tienen cada uno las definiciones dadas en la reivindicación 1,

el último se hace reaccionar en un solvente inerte en presencia de una base apropiada con un compuesto de la fórmula (III)



(III)

en donde

A^1 es $–CH_2–$, $–CH(CH_3)–$, $–CH_2CH_2–$, $\#^5–CH_2CH(CH_3)–***$, $\#^5–CH_2C(CH_3)_2–***$, $\#^5–CH_2CHF–***$ o $\#^5–CH_2CF_2–***$,

donde #5 marca el enlace a X^1, donde *** marca el enlace al grupo R^1,

R^1 tiene las definiciones dadas con anterioridad,

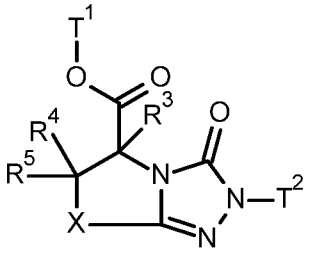
y

X^1 es un grupo saliente apropiado, en especial cloro, bromo, yodo, mesilato {(metilsulfonil)oxi}, triflato {[(trifluorometil)sulfonil]oxi}, nonaflato {[(nonafluorobutil)sulfonil]oxi}, nosilato {[(4–nitrofenil)sulfonil]oxi} o tosilato {[(4–metilfenil)sulfonil]oxi},

y luego cualquier grupo protector presente se desprende por procedimientos conocidos por los expertos en la técnica y los compuestos resultantes de la fórmula (I) se convierten opcionalmente con los (i) solventes apropiados y/o (ii) ácidos o bases en sus solvatos, sales y/o solvatos de sus sales,

o

[C] un compuesto de la fórmula (VII)



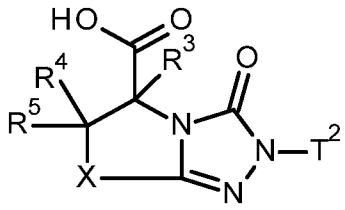
(VII)

en donde R^3, R^4, R^5 y X tienen cada uno las definiciones dadas en la reivindicación 1 y

T^1 es alquilo (C_1–C_4) o bencilo,

T^2 es 4–metoxibencilo, bencilo, alilo, β–(trimetilsilil)etoximetilo (SEM), metoximetilo (MOM) o benciloximetilo,

se convierte por hidrólisis del grupo éster en un solvente inerte en presencia de una base o ácido apropiados en un compuesto de la fórmula (VIII)

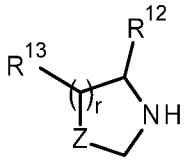


(VIII)

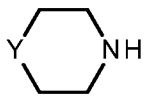
en donde R^3, R^4, R^5, y X tienen cada uno las definiciones dadas en la reivindicación 1, y

T^2 representa 4-metoxibencilo, bencilo, alilo, β-(trimetilsilil)etoximetilo (SEM), metoximetilo (MOM) o benciloximetilo,

luego el último se hace reaccionar en un solvente inerte en condiciones de acoplamiento de amidas con una amina de la fórmula (VI–A)



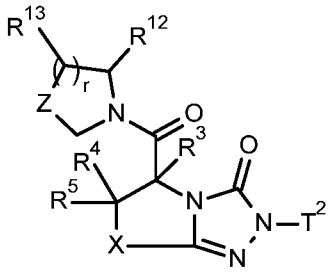
(VI–A) o



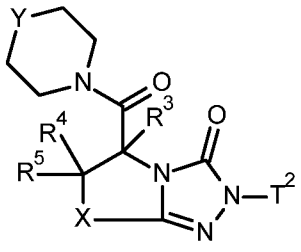
(VI–B)

en donde r, Y, Z, R^{12} y R^{13} tienen cada uno las definiciones dadas en la reivindicación 1,

para dar un compuesto de la fórmula (IX–A) o (IX–B)



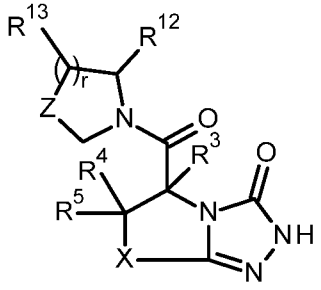
(IX–A) o



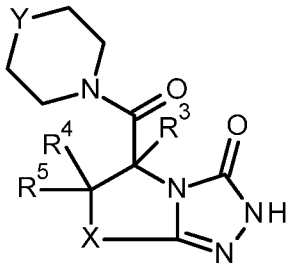
(IX–B)

en donde R^3, R^4, R^5, R^{12}, R^{13}, T^2, X, Y y Z tienen cada uno las definiciones dadas con anterioridad,

el grupo protector "T^2" se remueve en un solvente inerte en presencia de una base o ácido apropiados u opcionalmente en presencia de un catalizador de paladio apropiado y el compuesto resultante de la fórmula (X–A) o (X–B)



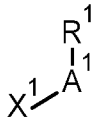
(X–A) o



(X–B)

en donde r, R^3, R^4, R^5, R^{12}, R^{13}, X, Y y Z tienen cada uno las definiciones dadas en la reivindicación 1,

se hace reaccionar en un solvente inerte en presencia de una base apropiada con un compuesto de la fórmula (III)



(III)

en donde

A^1 es $–CH_2–$, $–CH(CH_3)–$, $–CH_2CH_2–$, #5–$CH_2CH(CH_3)$–***, #5–$CH_2C(CH_3)_2$–***, #5–CH_2CHF–*** o #5–CH_2CF_2–***, donde #5 marca el enlace a X^1, donde *** marca el enlace con el grupo R^1,

R^1 tiene las definiciones dadas con anterioridad,

y

X^1 es un grupo saliente apropiado, en especial cloro, bromo, yodo, mesilato {(metilsulfonil)oxi}, triflato {[(trifluorometil)sulfonil]oxi}, nonaflato {[(nonafluorobutil)sulfonil]oxi}, nosilato {[(4–nitrofenil)sulfonil]oxi} o tosilato {[(4–metilfenil)sulfonil]oxi},

y luego cualquier grupo protector presente se desprende por procedimientos conocidos por los expertos en la técnica y los compuestos resultantes de la fórmula (I) se convierten opcionalmente con los (i) solventes apropiados y/o (ii) ácidos o bases en sus solvatos, sales y/o solvatos de sus sales.

Los compuestos de las fórmulas (III), (VI–A) y (VI–B) son asequibles en comercios o conocidos de la bibliografía o se pueden preparar por analogía a procesos conocidos de la bibliografía.

Los solventes para la etapa de proceso (II) + (III) → (IV) o (X) + (III) → (I) son, por ejemplo, halohidrocarburos tales como diclorometano, tetraclorometano, tricloroetileno o clorobenceno, éteres tales como éter dietílico, dioxano, tetrahidrofurano, glicoldimetiléter o dietilenglicoldimetiléter, hidrocarburos tales como benceno, tolueno, xileno, hexano, ciclohexano o fracciones de aceite mineral, alcoholes tales como metanol, etanol, n–propanol, isopropanol, n–butanol, 2,2,2–trifluoroetanol u otros solventes tales como acetona, metiletilcetona, acetato de etilo, acetonitrilo, *N,N*–dimetilformamida, *N,N*–dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, *N,N'*–dimetilpropilenurea (DMPU), *N*–metilpirrolidona (NMP) o piridina. Igualmente es posible usar mezclas de los solventes mencionados. Se da preferencia al uso de dimetilformamida o acetonitrilo.

Las bases apropiadas para la etapa de proceso (II) + (III) → (IV) o (X) + (III) → (I) son las bases inorgánicas u orgánicas habituales. Incluyen preferentemente litio, sodio, potasio, hidróxidos de metal alcalino, por ejemplo, hidróxido de litio, hidróxido de sodio o hidróxido de potasio, alcóxidos tales como ter–butóxido de potasio, metóxido, etóxido, carbonatos tales como carbonato de litio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de calcio o carbonato de cesio, opcionalmente con adición de un yoduro de metal alcalino, por ejemplo, yoduro de sodio o yoduro de potasio o aminas orgánicas tales como trietilamina, *N*–metilmorfolina, *N*–metilpiperidina, *N,N*–diisopropiletilamina, 1,5–diazabiciclo[4,3,0]non–5–eno (DBN), 1,8–diazabiciclo[5,4,0]undec–7–eno (DBU) o 1,4–diazabiciclo[2,2,2]octano (DABCO®). Se da preferencia al uso de carbonato de cesio.

La reacción se lleva a cabo en general dentro de un rango de temperaturas de 0 °C a +120 °C, con preferencia, a +20 °C a +80 °C, con máxima preferencia, a temperatura ambiente, opcionalmente en un microondas. La reacción se puede llevar a cabo a presión estándar, elevada o reducida (por ejemplo, de 0,5 a 5 bar).

La hidrólisis de los ésteres en los compuestos (IV) en compuestos de la fórmula (V) o en los compuestos (VII) en los compuestos de la fórmula (VIII) se lleva a cabo por procedimientos habituales, tratando los ésteres en solventes inertes

con ácidos o bases, en donde en el último caso, las sales formadas al principio se convierten en los ácidos carboxílicos libres por tratamiento con ácido. En el caso de los ésteres de ter–butilo, la hidrólisis del éster se lleva a cabo, con preferencia, con ácidos.

Los solventes inertes apropiados para estas reacciones son agua o los solventes orgánicos habituales para la escisión de éster. Incluyen preferentemente alcoholes tales como metanol, etanol, n–propanol, isopropanol, n–butanol o ter–butanol o éteres tales como éter dietílico, tetrahidrofurano, dioxano o glicoldimetiléter u otros solventes tales como acetona, diclorometano, dimetilformamida o dimetilsulfóxido. Igualmente es posible usar mezclas de los solventes mencionados. En el caso de una hidrólisis de éster básico, se da preferencia al uso de mezclas de agua con dioxano, tetrahidrofurano, metanol y/o etanol y/o n–propanol. En el caso de la reacción con trifluoroacético, se da preferencia al uso de diclorometano y en el caso de la reacción con cloruro de hidrógeno, se da preferencia al uso de tetrahidrofurano, éter dietílico, dioxano o agua.

Las bases apropiadas son las bases inorgánicas habituales. Incluyen preferentemente hidróxidos de metal alcalino o de metal alcalinotérreo, por ejemplo, hidróxido de sodio, hidróxido de litio, hidróxido de potasio o hidróxido de bario o carbonatos de metal alcalino o metal alcalinotérreo, tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio o carbonato de calcio. Se da particular preferencia al hidróxido de sodio o hidróxido de litio.

Los ácidos apropiados para la hidrólisis del éster son en general ácido sulfúrico, cloruro de hidrógeno/ácido clorhídrico, bromuro de hidrógeno/ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido toluensulfónico, ácido metansulfónico o ácido trifluorometansulfónico o mezclas de ellos, opcionalmente con adición de agua. Se da preferencia a cloruro de hidrógeno o ácido trifluoroacético en el caso de los ésteres de ter–butilo y al ácido clorhídrico en el caso de los ésteres metílicos.

La hidrólisis del éster se lleva a cabo en general dentro de un rango de temperaturas de 0 °C a +100 °C, con preferencia, a +0 °C a +50 °C, con mayor preferencia, a temperatura ambiente.

Estas conversiones se pueden llevar a cabo a presión atmosférica, elevada o reducida (por ejemplo, de 0,5 a 5 bar). En general, se emplea presión estándar en cada caso.

Los solventes inertes para el acoplamiento de amidas (V) + (VI–A) → (I) o (V) + (VI–B) → (I) o (VIII) + (VI–A) → (IX–A) o (VIII) + (VI–B) → (IX–B) son, por ejemplo, éteres tales como éter dietílico, dioxano, tetrahidrofurano, glicoldimetiléter o dietilenglicoldimetiléter, hidrocarburos tales como benceno, tolueno, xileno, hexano, ciclohexano o fracciones de aceite mineral, halohidrocarburos tales como diclorometano, triclorometano, tetraclorometano, 1,2–dicloroetano, tricloroetileno o clorobenceno u otros solventes tales como acetona, acetato de etilo, acetonitrilo, piridina, dimetilsulfóxido, *N,N*–dimetilformamida, *N,N*–dimetilacetamida, *N,N'*–dimetilpropilenurea (DMPU) o *N*–metilpirrolidona (NMP). Asimismo es posible usar mezclas de los solventes mencionados. Se da preferencia a diclorometano, tetrahidrofurano, dimetilformamida o mezclas de estos solventes.

Los agentes de condensación apropiados para la formación de amidas v o (VIII) + (VI–A) → (IX–A) o (VIII) + (VI–B) → (IX–B) son, por ejemplo, carbodiimidas tales como *N,N'*–dietil–, *N,N'*–dipropil–, *N,N'*–diisopropil–, *N,N'*–diciclohexilcarbodiimida (DCC) o clorhidrato de *N*–(3–dimetilaminopropil)–*N'*–etilcarbodiimida (EDC), derivados de fosgeno tales como *N,N'*–carbonildiimidazol (CDI), compuestos de 1,2–oxazolio tales como 3–sulfato de 2–etil–5–fenil–1,2–oxazolio o perclorato de 2–*ter*–butil–5–metilisoxazolio, compuestos de acilamino tales como 2–etoxi–1–etoxicarbonil–1,2–dihidroquinolina o cloroformiato de isobutilo, anhídrido propanfosfónico (T3P), 1–cloro–*N,N*,2–trimetilprop–1–en–1–amina, dietilcianofosfonato, cloruro de bis(2–oxo–3–oxazolidinil)fosforilo, hexafluorofosfato de benzotriazol–1–iloxitris(dimetilamino)fosfonio, hexafluorofosfato de benzotriazol–1–iloxitris(pirrolidino)fosfonio (PyBOP), tetrafluoroborato de *O*–(benzotriazol–1–il)–*N,N,N',N'*–tetrametiluronio (TBTU), hexafluorofosfato de *O*–(benzotriazol–1–il)–*N,N,N',N'*–tetrametiluronio (HBTU), tetrafluoroborato de 2–(2–oxo–1–(2*H*)–piridil)–1,1,3,3–tetrametiluronio (TPTU), hexafluorofosfato de *O*–(7–azabenzotriazol–1–il)–*N,N,N',N'*–tetrametiluronio (HATU) o tetrafluoroborato de *O*–(1*H*–6–clorobenzotriazol–1–il)–1,1,3,3–tetrametiluronio (TCTU), opcionalmente en combinación con otros auxiliares tales como 1–hidroxibenzotriazol (HOBt) o *N*–hidroxisuccinimida (HOSu) y también como bases de carbonatos de metal alcalino, por ejemplo, carbonato de sodio o carbonato de potasio o hidrógeno–carbonato de sodio o hidrógeno–carbonato de potasio o bases orgánicas tales como trialquilaminas, por ejemplo, trietilamina, *N*–metilmorfolina, *N*–metilpiperidina o *N,N*–diisopropiletilamina. Se da preferencia al uso de HATU.

La condensación (V) + (VI–A) → (I) o (V) + (VI–B) → (I) o (VIII) + (VI–A) → (IX–A) o (VIII) + (VI–B) → (IX–B) se lleva a cabo en general dentro de un rango de temperaturas de –20 °C a +100 °C, con preferencia, a 0 °C a +60 °C. La conversión se puede efectuar a presión estándar, elevada o reducida (por ejemplo, de 0,5 a 5 bar). En general, se emplea presión estándar.

De modo alternativo, el ácido carboxílico de la fórmula (V) o (VIII) también se puede convertir primero en el correspondiente cloruro de carbonilo y el último se puede hacer reaccionar luego directamente o en una reacción separada con una amina de la fórmula (VI) en los compuestos de la invención. La formación de cloruros de carbonilo a partir de ácidos carboxílicos se efectúa por medio de los procedimientos conocidos por los expertos en la técnica, por ejemplo, por tratamiento con cloruro de tionilo o cloruro de oxalilo, en presencia de una base apropiada, por

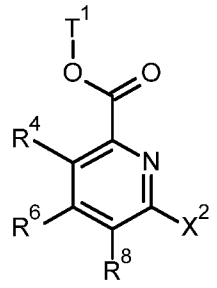
ejemplo, en presencia de piridina y opcionalmente con adición de dimetilformamida, opcionalmente en un solvente inerte apropiado.

El desprendimiento del grupo protector en la etapa de reacción (IX) → (X) se efectúa aquí por procedimientos estándar conocidos de la química del grupo protector, con preferencia, por reacción con ácido, por ejemplo, ácido trifluoroacético en diclorometano, por base, por ejemplo, amoníaco en metanol, hidrogenólisis en presencia de un catalizador de paladio, por ejemplo, paladio sobre carbón activado, en un solvente inerte, por ejemplo, etanol o acetato de etilo, 2,3–dicloro–5,6–diciano–1,4–benzoquinona (DDQ) o nitrato de amonio y cerio (IV) (CAN) [ver también, por ejemplo, T. W. Greene y P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley, New York, 1999].

Los solventes inertes para la reacción (II) + (VI–A) → (XXIII–A) o (II) + (VI–B) → (XXIII–B) son, por ejemplo, pirrolidina, tolueno, acetonitrilo, tetrahidrofurano o diclorometano. Se da preferencia al uso de pirrolidina.

La reacción (II) + (VI–A) → (XXIII–A) o (II) + (VI–B) → (XXIII–B) se lleva a cabo en general dentro de un rango de temperaturas de 20 °C a +200 °C, con preferencia, a 80 °C a +200 °C. La conversión se puede efectuar a presión estándar o elevada (por ejemplo, de 1 a 5 bar). En general, se emplea presión estándar.

Los compuestos de la fórmula (II), en donde X es #^{2}–CR^6R^7–CR^8R^9–** y R^3, R^7 y R^9 son hidrógeno se pueden preparar por reacción de un compuesto de la fórmula (XI)



(XI)

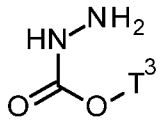
en donde

T^1 es alquilo (C_1–C_4) o bencilo,

X^2 es flúor, cloro, bromo o yodo,

y R^4, R^6 y R^8 tienen cada uno las definiciones dadas con anterioridad,

en un solvente inerte en presencia de una base apropiada y opcionalmente de un catalizador de paladio con un compuesto de la fórmula XII

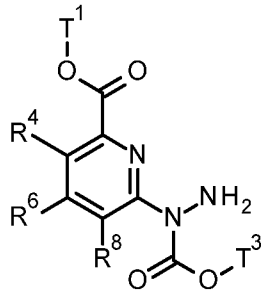


(XII)

en donde

T^3 es bencilo o ter–butilo,

para dar un compuesto de la fórmula (XIII)

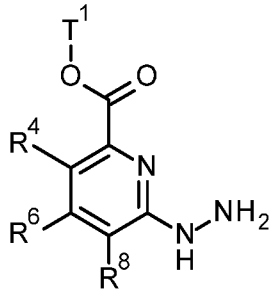


(XIII),

en donde

R^4, R^6, R^8, T^1 y T^3 tienen cada uno las definiciones dadas con anterioridad,

el grupo protector T^3 se desprende de un solvente inerte apropiado por hidrogenólisis en presencia de un catalizador de paladio y el compuesto resultante de la fórmula (XIV)

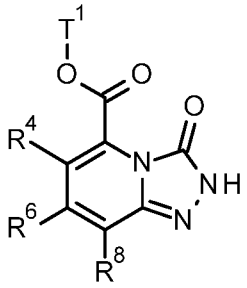


(XIV)

en donde

R^4, R^6, R^8 y T^1 tienen cada uno las definiciones dadas con anterioridad,

se cicla en un solvente apropiado con un derivado de fosgeno de la fórmula (XV)



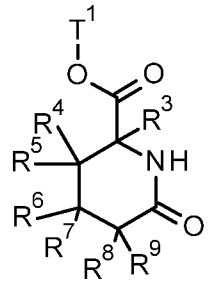
(XV)

en donde R^4, R^6, R^8 y T^1 tienen cada uno las definiciones dadas con anterioridad,

y luego se hidrogena en un solvente apropiado en presencia de un catalizador de paladio en una atmósfera de hidrógeno,

y los compuestos resultantes de las fórmulas (II) se convierten opcionalmente con los (i) solventes apropiados y/o (ii) ácidos o bases en sus solvatos, sales y/o solvatos de sus sales.

Los compuestos de la fórmula (II) o (IV), en donde X es $\#^2–CR^6R^7–CR^8R^9–^{**}$ se puede preparar por reacción de un compuesto de la fórmula (XVI)

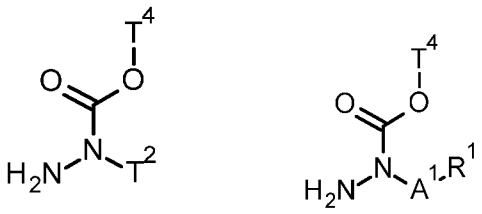


(XVI)

en donde T^1 es alquilo (C_1–C_4) o bencilo,

y R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8 y R^9 tienen cada uno las definiciones dadas con anterioridad,

en un solvente apropiado en presencia de tetrafluoroborato de trimetiloxonio con un compuesto de la fórmula (XVII–A) o (XVII–B)



(XVII–A) o (XVII–B)

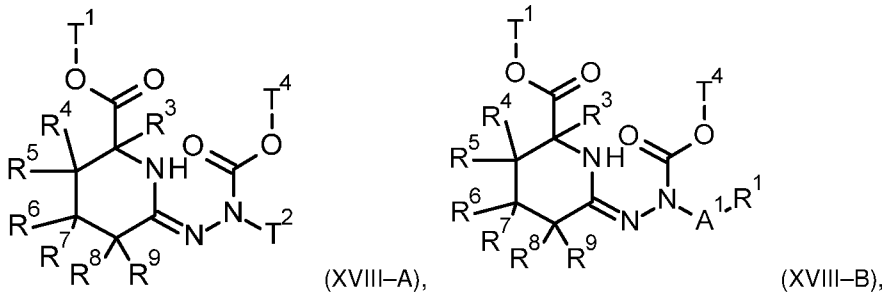
en donde

T^2 es 4–metoxibencilo,

T^4 es metilo o etilo,

yA^1 y R^1 tienen cada uno las definiciones dadas con anterioridad,

para dar un compuesto de la fórmula (XVIII–A) o (XVIII–B)

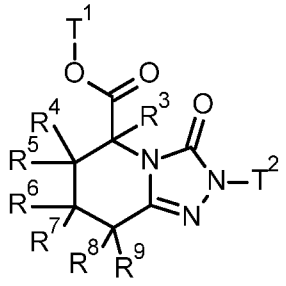


(XVIII–A), (XVIII–B),

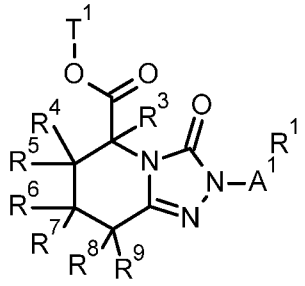
en donde

A^1, R^1, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, T^1, T^2 y T^4 tienen cada uno las definiciones dadas con anterioridad,

los últimos se ciclan en un solvente apropiado para dar un compuesto de la fórmula (XIX–A) o (XIX–B)



(XIX–A) o



(XIX–B),

en donde A^1, R^1, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, T^1 y T^2 tienen cada uno las definiciones dadas con anterioridad,

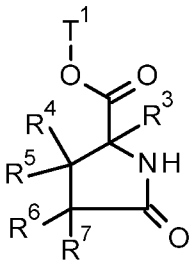
y, para los compuestos de la fórmula (XIX–A), el grupo protector T^2 se remueve luego en un solvente inerte en presencia de un ácido apropiado,

y los compuestos resultantes de las fórmulas (II) se convierten opcionalmente con los (i) solventes apropiados y/o (ii) ácidos o bases en sus solvatos, sales y/o solvatos de sus sales.

Los compuestos de la fórmula (XIX–B) corresponden a los compuestos de la fórmula (IV) cuando, en la fórmula (IV), X es $\#^2–CR^6R^7–CR^8R^9–**$.

Los compuestos de la fórmula (VII) corresponden a los compuestos de la fórmula (XIX) cuando, en la fórmula (VII), X es $\#^2–CR^6R^7–CR^8R^9–**$.

Los compuestos de la fórmula (II), en donde X es $–CR^6R^7–$, se pueden preparar por reacción de un compuesto de la fórmula (XX)

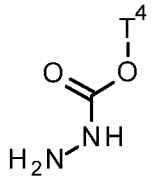


(XX)

en donde T^1 es alquilo (C_1–C_4) o bencilo,

y R^3, R^4, R^5, R^6 y R^7 tienen cada uno las definiciones dadas con anterioridad,

en un solvente apropiado, primero en presencia de tetrafluoroborato de trimetiloxonio y luego con un compuesto de la fórmula (XXI)

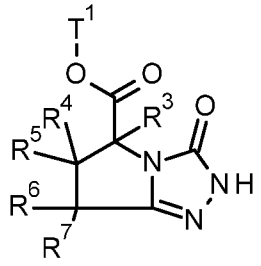


(XXI)

en donde

T^4 es metilo, etilo, ter–butilo o bencilo,

para dar un compuesto de la fórmula (XXII)



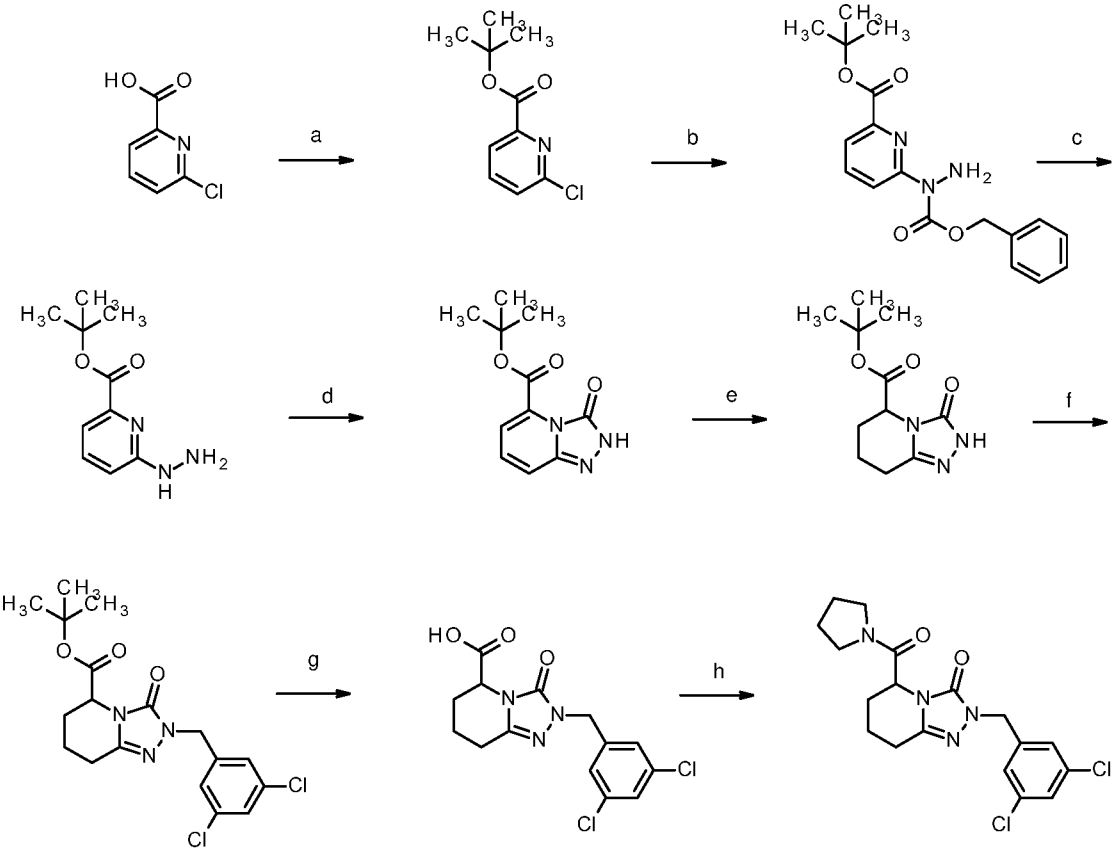
(XXII)

en donde R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 y T^1 tienen cada uno las definiciones dadas con anterioridad.

Los compuestos de las fórmulas (XI), (XII), (XVII–A), (XVII–B), (XX) y (XXI) son asequibles en comercios o conocidos de la bibliografía o se pueden preparar por analogía a los procesos de la literatura.

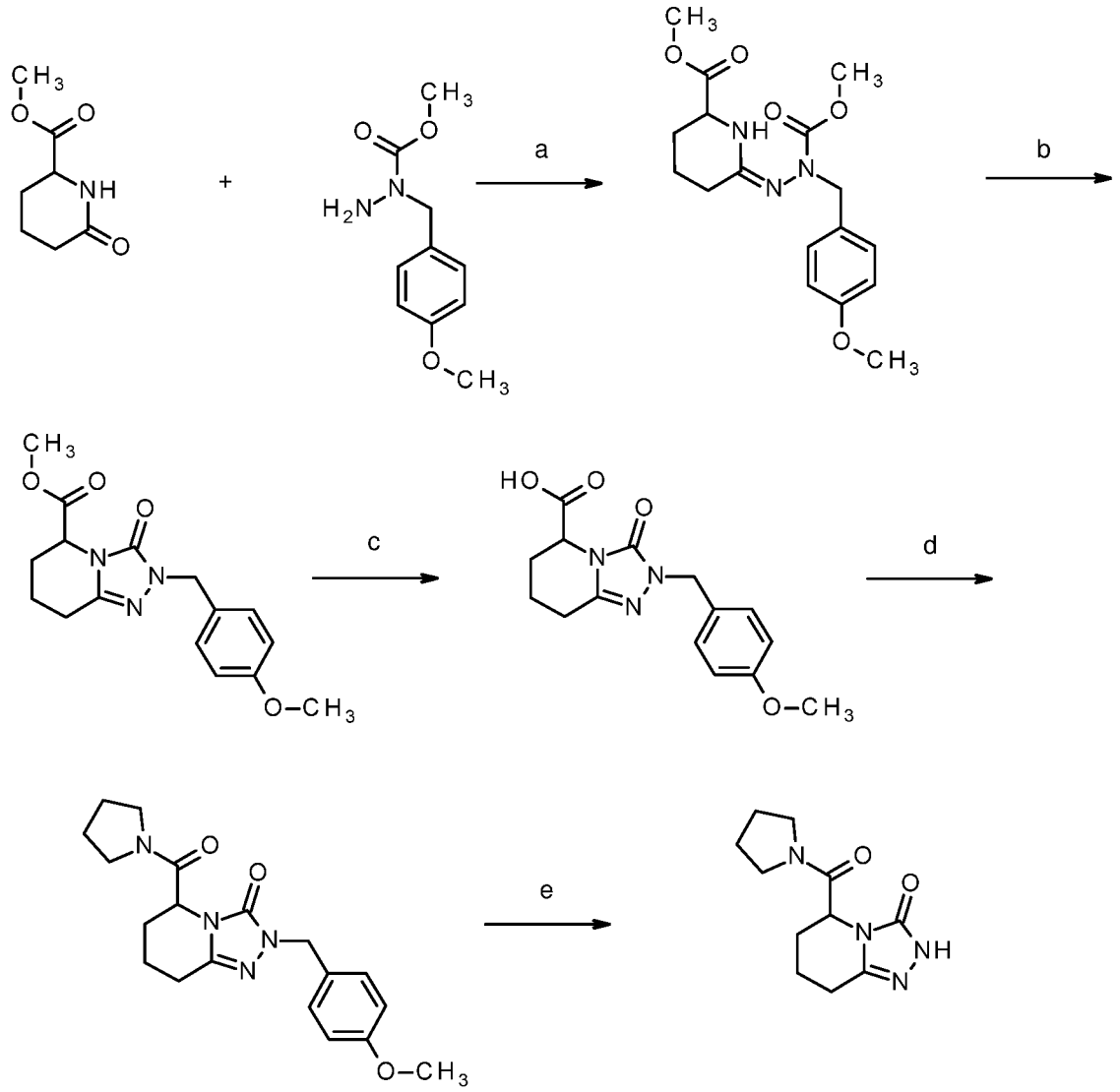
Los procesos descritos se ilustran a modo de ejemplo por medio de los ejemplos de abajo (Esquemas 1–3):

Esquema 1:



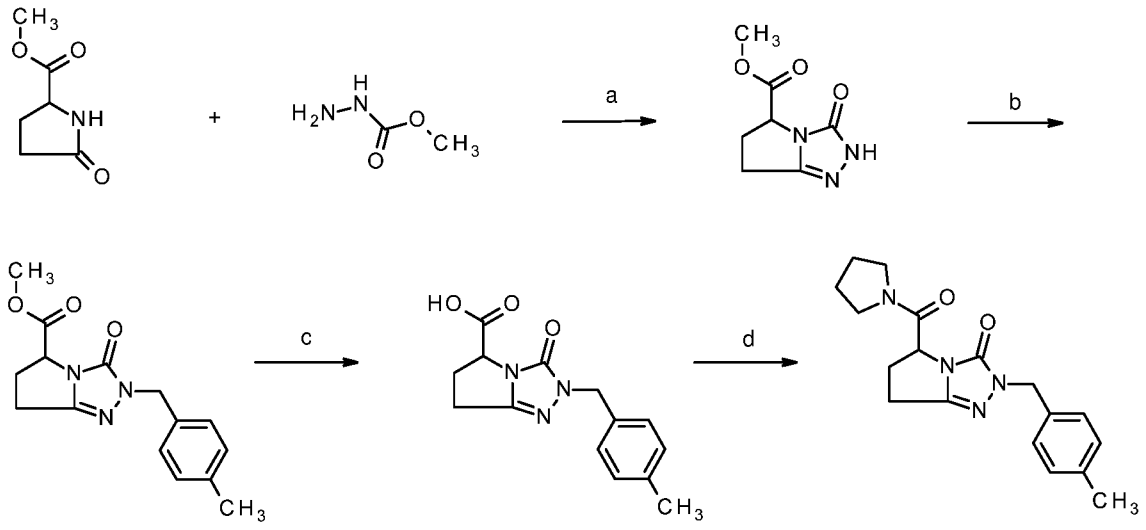
a) ter–butanol, piridina, cloruro de p–toluensulfonilo, RT; b) carbazato de bencilo, carbonato de cesio, 1,1'–bis(difenilfosfino)ferroceno, bis(dibencilidenacetona)paladio (0) en tolueno 80 °C; c) Pd/C 5%, 1 bar H_2 en tolueno/metanol, RT; d) carbonildiimidazol, THF, RT; e) Pd/C 5%, 34,5 bar H_2 en tolueno/metanol, RT; f) carbonato de cesio, 1–(bromometil)–3,5–diclorobenceno en acetonitrilo, RT; g) HCl en 1,4–dioxano, RT; h) HATU, trietilamina, pirrolidina en THF, RT.

Esquema 2:



a) 1. (5RS)–6–oxopiperidin–2–carboxilato de metilo, tetrafluoroborato de trimetiloxonio, diclorometano, RT; 2. 1–(4–metoxibencil)hidrazincarboxilato de metilo, diclorometano, RT; b) DMF, 150 °C; c) hidróxido de litio, THF/agua, RT; d) HATU, trietilamina, pirrolidina en DMF, RT; e) ácido trifluoroacético, 150 °C.

Esquema 3:



a) 1. tetrafluoroborato de trimetiloxonio y 5–oxo–L–prolinato de metilo en diclorometano, RT; 2. hidrazinoformiato de metilo, RT; 3. DMF, 170 °C; b) carbonato de cesio, 1–(bromometil)–4–metilbenceno en acetonitrilo, RT; c) hidróxido de litio en agua/THF, RT; d) HATU, diisopropiletilamina, pirrolidina en DMF/diclorometano, RT.

La etapa de proceso (XI) + (XII) → (XIII) se efectúa en un solvente que es inerte en las condiciones de reacción. Los solventes apropiados son, por ejemplo, éteres tales como 1,4–dioxano, tetrahidrofurano, 2–metiltetrahidrofurano, éter dietílico, éter di–n–butílico, glicoldimetiléter o dietilenglicoldimetiléter, alcoholes tales como *ter*–butanol o alcoholes amílicos u otros solventes tales como dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), dimetilacetamida (DMA), tolueno o acetonitrilo. Igualmente es posible usar mezclas de los solventes mencionados. Se da preferencia a *ter*–butanol, 1,4–dioxano y tolueno.

La etapa de proceso (XI) + (XII) → (XIII) se efectúa en presencia de un catalizador de paladio apropiado. Un ejemplo de un catalizador de paladio apropiado es paladio sobre carbón activado, acetato de paladio (II), bis(dibencilidenacetona)paladio (0), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II), cloruro de bis(acetonitrilo)paladio (II), [1,1'–bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) y el correspondiente complejo de diclorometano, opcionalmente en conjunto con ligandos de fosfina adicionales, por ejemplo, 2,2'–bis(difenilfosfino)–1,1'–binaftilo (BINAP), (2–bifenil)di–*ter*–butilfosfina, diciclohexil[2',4',6'–tris(1–metiletil)bifenil–2–il]fosfina (XPhos), bis(2–fenilfosfinofenil)éter (DPEphos) o 4,5–bis(difenilfosfino)–9,9–dimetilxanteno (Xantphos) [cf., por ejemplo, Hassan J. et al., *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1359–1469], 2–(diciclohexilfosfino)–3,6–dimetoxi–2',4',6'–triisopropil–1,1'–bifenilo (BrettPhos), 2–diciclohexilfosfino–2',6'–dimetoxibifenilo (SPhos), 2–diciclohexilfosfino–2',6'–diisopropoxibifenilo (RuPhos), 2–(di–t–butilfosfino)–3–metoxi–6–metil–2',4',6'–tri–i–propil–1,1'–bifenilo (RockPhos) y 2–di–ter–butilfosfino–2',4',6'–triisopropilbifenilo (*ter*–ButilXPhos). Además, es posible usar los correspondientes precatalizadores tales como cloro–[2–(diciclohexilfosfino)–3,6–dimetoxi–2',4',6'–triisopropil–1,1'–bifenil][2–(2–aminoetil)–fenil]paladio (II) (precatalizador de BrettPhos) [cf., por ejemplo, S. L. Buchwald et al., *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 916], opcionalmente junto con ligandos de fosfina adicionales tales como 2–(diciclohexilfosfino)–3,6–dimetoxi–2',4',6'–triisopropil–1,1'–bifenilo (BrettPhos). Se da preferencia a bis(dibencilidenacetona)paladio (0) en combinación con 4,5–bis(difenilfosfino)–9,9–dimetilxanteno (Xantphos) y cloro–[2–(diciclohexilfosfino)–3,6–dimetoxi–2',4',6'–triisopropil–1,1'–bifenil][2–(2–aminoetil)fenil]paladio (II) (precatalizador de BrettPhos).

La conversión (XI) + (XII) → (XIII) se efectúa en presencia de una base apropiada. Las bases apropiadas para esta conversión son las bases inorgánicas u orgánicas habituales. Incluyen preferentemente carbonatos de metal alcalino o de metal alcalinotérreos tales como carbonato de litio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de calcio o carbonato de cesio, hidróxidos de metal alcalino o metal alcalinotérreo tales como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio o hidróxido de bario, fosfatos de metal alcalino o metal alcalinotérreo tales como fosfato de potasio, alcóxidos de metal alcalino tales como *ter*–butóxido de sodio o ter–butóxido de potasio y metóxido de sodio, fenóxidos de metal alcalino tales como fenóxido de sodio, amidas tales como amida de sodio, bis(trimetilsilil)amida de litio, bis(trimetilsilil)amida de sodio o bis(trimetilsilil)amida de potasio o diisopropilamida de litio o aminas orgánicas tales como 1,5–diazabiciclo[4,3,0]non–5–eno (DBN), 1,8–diazabiciclo[5,4,0]undec–7–eno (DBU). Se da preferencia al uso de carbonato de cesio, carbonato de potasio, *ter*–butóxido de sodio o ter–butóxido de potasio o bis(trimetilsilil)amida de litio.

La etapa de proceso (XI) + (XII) → (XIII) se lleva a cabo en general dentro de un rango de temperaturas de 0 °C a +200 °C, con preferencia, a +10 °C a +150 °C. Las conversiones también se pueden efectuar en recipientes cerrados (tubos de microondas) en el microondas. La conversión se puede efectuar a presión estándar, elevada o reducida (por ejemplo, de 0,5 a 5 bar). Las operaciones tienen lugar en general a presión estándar o en recipientes cerrados (tubos de microondas) por debajo o por encima del punto de ebullición del solvente usado. Se da preferencia a reacciones en recipientes cerrados (tubos de microondas), a temperaturas por encima del punto de ebullición del solvente y a presión elevada, con o sin el uso de un microondas.

El desprendimiento del grupo protector en la etapa de reacción (XIII) → (XIV) se efectúa aquí por medio de procedimientos convencionales conocidos de la química de grupos protectores, con preferencia, por reacción con ácido, por ejemplo, ácido trifluoroacético, hidrogenólisis en presencia de un catalizador de paladio, por ejemplo, paladio sobre carbón activado, en un solvente inerte, por ejemplo, etanol o acetato de etilo [ver también, por ejemplo, T.W. Greene y P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley, New York, 1999].

Los solventes inertes para la etapa de proceso (XIV) → (XV) son, por ejemplo, éteres tales como éter dietílico, dioxano, tetrahidrofurano, glicoldimetiléter o dietilenglicoldimetiléter, hidrocarburos tales como benceno, tolueno, xileno, hexano, ciclohexano o fracciones de aceite mineral, halohidrocarburos tales como diclorometano, triclorometano, tetraclorometano, 1,2–dicloroetano, tricloroetileno o clorobenceno u otros solventes tales como acetona, acetato de etilo, acetonitrilo, piridina, dimetilsulfóxido, *N,N*–dimetilformamida, *N,N*–dimetilacetamida, *N,N'*–dimetilpropilenurea (DMPU) o *N*–metilpirrolidona (NMP). Asimismo es posible usar mezclas de los solventes mencionados. Se da preferencia a diclorometano, tetrahidrofurano, dimetilformamida o mezclas de estos solventes.

Ejemplos de derivados de fosgeno apropiados usados para la etapa de proceso (XIV) → (XV) son, por ejemplo, *N,N'*–carbonildiimidazol (CDI), clorocarbonato de triclorometilo (difosgeno), bis(triclorometil)carbonato (trifosgeno) o cloroformiato de arilo. Se da preferencia al uso de *N,N'*–carbonildiimidazol (CDI).

La etapa de proceso (XIV) → (XV) se lleva a cabo en general dentro de un rango de temperaturas de –20 °C a +100 °C, con preferencia, a 0 °C a +60 °C. La conversión se puede efectuar a presión estándar, elevada o reducida (por ejemplo, de 0,5 a 5 bar). En general, se emplea presión estándar.

Los solventes inertes para la etapa de proceso (XV) → (II) son, por ejemplo, éteres tales como éter dietílico, dioxano, tetrahidrofurano, glicoldimetiléter o dietilenglicoldimetiléter, hidrocarburos tales como benceno, tolueno, xileno, hexano, ciclohexano o fracciones de aceite mineral u otros solventes tales como acetona, acetato de etilo, acetonitrilo, *N,N*–dimetilformamida, *N,N*–dimetilacetamida, *N,N'*–dimetilpropilenurea (DMPU) o *N*–metilpirrolidona (NMP). Asimismo es posible usar mezclas de los solventes mencionados. Se da preferencia a diclorometano, tetrahidrofurano, dimetilformamida o mezclas de estos solventes.

La etapa de proceso (XV) → (II) se lleva a cabo en general dentro de un rango de temperaturas de –20 °C a +100 °C, con preferencia, a 0 °C a +60 °C. La conversión se puede efectuar a presión de hidrógeno estándar o elevada (por ejemplo, de 1,0 a 100 bar). En general, se emplea presión de hidrógeno elevada.

Los solventes inertes para la etapa de proceso (XVI) + (XVII–A) → (XVIII–A) o (XVI) + (XVII–B) → (XVIII–B) o (XXI) + (XXI) → (XXII) son, por ejemplo, éteres tales como éter dietílico, dioxano, tetrahidrofurano, glicoldimetiléter o dietilenglicoldimetiléter, hidrocarburos tales como benceno, tolueno, xileno, hexano, ciclohexano o fracciones de aceite mineral, halohidrocarburos tales como diclorometano, triclorometano, tetraclorometano, 1,2–dicloroetano, tricloroetileno o clorobenceno u otros solventes tales como *N,N*–dimetilformamida, *N,N*–dimetilacetamida, *N,N'*–dimetilpropilenurea (DMPU) o *N*–metilpirrolidona (NMP). Asimismo es posible usar mezclas de los solventes mencionados. Se da preferencia a diclorometano.

La etapa de proceso (XVI) + (XVII–A) → (XVIII–A) o (XVI) + (XVII–B) → (XVIII–B) o (XXI) + (XXI) → (XXII) se lleva a cabo en general dentro de un rango de temperaturas de –20 °C a +100 °C, con preferencia, a 0 °C a +60 °C. La conversión se puede efectuar a presión estándar, elevada o reducida (por ejemplo, de 0,5 a 5 bar). En general, se emplea presión estándar.

Los solventes inertes para la etapa de proceso (XVI) + (XVII–A) → (XVIII–A) o (XVI) + (XVII–B) → (XVIII–B) o (XXI) + (XXI) → (XXII) son, por ejemplo, éteres tales como dioxano, tetrahidrofurano, glicoldimetiléter o dietilenglicoldimetiléter, hidrocarburos tales como benceno, tolueno, xileno, hexano, ciclohexano o fracciones de aceite mineral, halohidrocarburos tales como triclorometano, tetraclorometano, 1,2–dicloroetano, tricloroetileno o clorobenceno u otros solventes tales como acetona, acetato de etilo, acetonitrilo, piridina, dimetilsulfóxido, *N,N*–dimetilformamida, *N,N*–dimetilacetamida, *N,N'*–dimetilpropilenurea (DMPU) o *N*–metilpirrolidona (NMP). Asimismo es posible usar mezclas de los solventes mencionados. Se da preferencia a *N,N*–dimetilformamida.

La etapa de proceso (XVI) + (XVII–A) → (XVIII–A) o (XVI) + (XVII–B) → (XVIII–B) se lleva a cabo en general dentro de un rango de temperaturas de 20 °C a +100 °C, con preferencia, a 0 °C a +60 °C 20 °C a +250 °C, con preferencia, a 100 °C a +200 °C. La conversión se puede efectuar a presión estándar, elevada o reducida (por ejemplo, de 0,5 a 5 bar). En general, se emplea presión estándar.

Los solventes inertes para la etapa de proceso (XVIII–A) → (XIX–A) o (XVIII–B) → (XIX–B) son, por ejemplo, éteres tales como éter dietílico, dioxano, tetrahidrofurano, glicoldimetiléter o dietilenglicoldimetiléter, hidrocarburos tales como benceno, tolueno, xileno, hexano, ciclohexano o fracciones de aceite mineral, halohidrocarburos tales como diclorometano, triclorometano, tetraclorometano, 1,2–dicloroetano, tricloroetileno o clorobenceno u otros solventes tales como acetona, acetato de etilo, acetonitrilo, piridina, dimetilsulfóxido, *N,N*–dimetilformamida, *N,N*–dimetilacetamida, *N,N'*–dimetilpropilenurea (DMPU) o *N*–metilpirrolidona (NMP). Asimismo es posible usar mezclas de los solventes mencionados. Se da preferencia a diclorometano y acetonitrilo.

La etapa de proceso (XVIII–A) → (XIX–A) o (XVIII–B) → (XIX–B) se lleva a cabo en general dentro de un rango de temperaturas de 20 °C a +250 °C, con preferencia, a 100 °C a +200 °C. La conversión se puede efectuar a presión estándar, elevada o reducida (por ejemplo, de 0,5 a 5 bar). En general, se emplea presión estándar.

También se puede usar, de ser apropiado o necesario, cualquier grupo hidroxilo, amino y/o amido presentes en los compuestos de partida de las fórmulas (II) y (VII) en forma temporalmente protegida y luego liberarlos otra vez al final de la secuencia de reacción particular [con respecto a la idoneidad, introducción y remoción de tales grupos protectores, ver, por ejemplo, T. W. Greene y P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley, New York, 1999].

Otros compuestos de la invención pueden ser preparados opcionalmente también por conversiones de grupos funcionales de sustituyentes individuales, en especial aquellos enumerados para R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, procediendo de los compuestos de la fórmula (I) obtenidos por los procesos anteriores. Estas conversiones se llevan a cabo por medio de procedimientos convencionales conocidos por los expertos en la técnica e incluyen, por ejemplo, reacciones tales como sustituciones nucleofílicas y electrofílicas, oxidaciones, reducciones, hidrogenaciones, reacciones de acoplamiento catalizadadas con metales de transición, eliminaciones, alquilación, aminación, esterificación, hidrólisis de ésteres, eterificación, hidrólisis de éteres, formación de carbonamidas, deshidrataciones e introducción y remoción de grupos protectores temporarios.

Los procedimientos detallados también se pueden hallar en la sección experimental, en la sección sobre la preparación de los compuestos de partida y los intermediarios.

Elucidaciones para las figuras:

Figura 1: Ejemplo 237 en un complejo con PREP de cerdo.

Figura 2: Ejemplo 358 en un complejo con PREP de cerdo.

Figura 3: Ejemplo 454 en un complejo con PREP de cerdo.

Figura 4: Ejemplo 108 en un complejo con PREP de cerdo.

Figura 5: Ejemplo 113 en un complejo con PREP de cerdo.

Figura 6: Ejemplo 157 en un complejo con PREP de cerdo.

Figura 7: Ejemplo 026 en un complejo con PREP de cerdo.

Los compuestos de la invención tienen valiosas propiedades farmacológicas y pueden usarse para la prevención y tratamiento de enfermedades en seres humanos y animales.

Los compuestos de la invención son potentes inhibidores químicamente estables de la prolil endopeptidasa humana (PREP, PE, prolil oligopeptidasa, POP), por lo que son adecuados para el tratamiento y/o prevención de trastornos y procesos patológicos, especialmente aquellos en los que la PREP o el producto PREP, PGP (prolina–glicina–prolina) interviene en el desarrollo de un episodio de infección, infecciosa o no infecciosa, y/o en la reconstrucción de un tejido o de un vaso.

En el contexto de la presente invención, los mismos incluyen especialmente los trastornos de la vías respiratorias y de los pulmones, tales como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), la fibrosis cística (mucoviscidosis, CF), asma y el grupo de enfermedades pulmonares intersticiales (ILDs) y trastornos del sistema cardiovascular tales como la arteriosclerosis y la miocarditis.

Las formas de EPOC incluyen en especial enfisema pulmonar inducido por el humo de cigarrillo, bronquitis crónica (CB), hipertensión pulmonar en la EPOC (PH–EPOC), bronquiectasias (BE) y combinaciones de estas, en especial en las etapas de exacerbación aguda de la enfermedad (AE–EPOC).

Las formas de asma incluyen trastornos asmáticos de diferentes grados de gravedad con carácter intermitente o persistente, tal como asma refractaria, asma bronquial, asma alérgica, asma intrínseca, asma extrínseca y asma inducida por medicamentos o polvo.

El grupo de enfermedades pulmonares intersticiales (ILD) incluye la fibrosis pulmonar idiopática (FPI), sarcoidosis pulmonar y neumonía intersticial aguda, neumonía intersticial no específica, neumonía intersticial linfoide, bronquiolitis respiratoria con trastorno pulmonar intersticial, neumonía organizada criptogenética, neumonía intersticial descamativa y neumonía intersticial idiopáticas no clasificable, y también trastornos pulmonares intersticiales granulomatosos, trastornos pulmonares intersticiales de causa conocida y otros trastornos pulmonares intersticiales de causa desconocida.

Los compuestos de la invención también se pueden utilizar para el tratamiento y/o prevención de otros trastornos de las vías respiratorias y los pulmones, por ejemplo, hipertensión arterial pulmonar (HAP) y otras formas de hipertensión pulmonar (HP), síndrome de bronquiolitis obliterante (BOS), síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA), daño pulmonar agudo (ALI), deficiencia de alfa–1–antitripsina (AATD) y fibrosis quística (CF), de diversas formas de bronquitis (bronquitis crónica, bronquitis infecciosa, bronquitis eosinofílica), de bronquiectasias, neumonía, enfermedades del pulmón del granjero y enfermedades relacionadas, enfermedades de tipo tos y resfrío que tienen causas infecciosas y no infecciosas (tos inflamatoria crónica, tos iatrogénica), inflamación de la membrana mucosa (incluyendo rinitis medicamentosa, rinitis vasomotriz y rinitis alérgica estacional, por ejemplo, fiebre del heno) y de los pólipos.

Los compuestos de la invención se pueden usar adicionalmente para el tratamiento y/o prevención de trastornos cardiovasculares, por ejemplo, presión arterial alta (hipertensión), insuficiencia cardíaca, trastorno cardíaco coronario, angina de pecho estable e inestable, hipertensión renal, trastornos cardiovasculares y periféricos, arritmias, trastornos auriculares y ventriculares y trastornos de la conducción, por ejemplo, bloqueos auriculoventriculares de grados I–III, taquiarritmia supraventricular, fibrilación auricular, aleteo auricular, fibrilación ventricular, aleteo ventricular, taquicardia ventricular, taquicardia Torsade de pointes, extrasístoles auriculares y ventriculares, extrasístoles de unión AV, síndrome del seno enfermo, síncopes, taquicardia de reentrada del nodo AV, síndrome de Wolff–Parkinson–White, síndrome coronario agudo (ACS), trastornos cardíacos autoinmunes (pericarditis, endocarditis, valvulitis, aortitis, miocardiopatías), cardiomiopatía del boxeador, aneurismas, shock tales como shock cardiogénico, shock séptico y shock anafiláctico, y también para el tratamiento y/o prevención de trastornos tromboembólicos e isquemias, tales como isquemia de miocardio, infarto de miocardio, ACV, hipertrofia cardíaca, ataques isquémicos y transitorios,

preeclampsia, trastornos cardiovasculares inflamatorios, espasmos de las arterias coronarias y arterias periféricas, formación de edema tal como, por ejemplo, edema pulmonar, edema cerebral, edema renal o edema causado por insuficiencia cardiaca, trastornos circulatorios periféricos, daño por reperfusión, trombosis arterial y venosa, microalbuminuria, insuficiencia miocárdica, disfunción endotelial, daño micro y macrovascular (vasculitis), y también para prevenir la reestenosis, por ejemplo, después de las terapias de trombólisis, angioplastias transluminal percutánea (PTA), angioplastias coronaria transluminal percutánea (ACTP), trasplantes de corazón y operaciones de bypass.

En el contexto de la presente invención, la expresión "insuficiencia cardíaca" abarca tanto las formas agudas como crónicas de la insuficiencia cardíaca, y también tipos enfermedad específica o relacionados con los mismos, tales como insuficiencia cardiaca aguda descompensada, insuficiencia cardíaca derecha, insuficiencia cardíaca izquierda, insuficiencia global, miocardiopatía isquémica, miocardiopatía dilatada, miocardiopatía hipertrófica, miocardiopatía idiopática, defectos cardíacos congénitos, defectos de las válvulas cardíacas, insuficiencia cardíaca asociada con defectos en las válvulas cardíacas, estenosis de la válvula mitral, insuficiencia de la válvula mitral, estenosis de la válvula aórtica, insuficiencia de la válvula aórtica, estenosis de la válvula tricúspide, insuficiencia de la válvula tricúspide, estenosis de la válvula pulmonar, insuficiencia de la válvula pulmonar, defectos en las válvulas cardíacas combinadas, inflamación del miocardio (miocarditis), miocarditis crónica, miocarditis aguda, miocarditis viral, insuficiencia cardíaca diabética, miocardiopatía alcohólica, trastornos de almacenamiento cardíaco e insuficiencia cardíaca diastólica y sistólica.

Los compuestos de la invención también son adecuados para el tratamiento y/o prevención de trastornos renales, en particular, insuficiencia renal y falla renal. En el contexto de la presente invención, los términos "insuficiencia renal" y "falla renal" abarcan las manifestaciones agudas y crónicas de esta y también trastornos renales subyacentes o relacionados tales como la hipoperfusión renal, hipotensión intradialítica, uropatía obstructiva, glomerulopatías, glomerulonefritis, glomerulonefritis aguda, glomeruloesclerosis, enfermedades tubulointersticiales, trastornos nefropáticos tales como enfermedad renal primaria y congénita, nefritis, trastornos renales inmunológicos tales como el rechazo del trasplante de riñón y trastornos renales inducidos por inmunocomplejos, nefropatía inducida por sustancias tóxicas, nefropatía inducida por agentes de contrastem nefropatía diabética y no diabética, pielonefritis, quistes renales, nefroesclerosis, nefroesclerosis hipertensiva y síndrome nefrótico que puede ser caracterizado en forma diagnóstica, por ejemplo, por excreción de creatinina y/o agua anormalmente reducida, concentraciones de urea, nitrógeno, potasio y/o creatinina en sangre anormalmente elevados, actividad alterada de enzimas renales, por ejemplo, glutamil sintetasa, osmolaridad urinaria o volumen de orina alterados, microalbuminuria elevada, macroalbuminuria, lesiones en glomérulos y arteriolas, dilatación tubular, hiperfosfatemia y/o necesidad de diálisis. La presente invención también comprende el uso de los compuestos de la invención para el tratamiento y/o prevención de las secuelas de la insuficiencia renal, por ejemplo, hipertensión, edema pulmonar, insuficiencia cardiaca, uremia, anemia, trastornos electrolíticos (por ejemplo, hiperpotasemia, hiponatremia) y alteraciones en el metabolismo óseo y carbohidratos.

Además, los compuestos de la invención son adecuados para el tratamiento y/o prevención de trastornos del sistema urogenital, por ejemplo, síndrome de próstata benigno (BPS), hiperplasia de próstata benigno (HBP), agrandamiento de la próstata benigno (BPE), obstrucción de la salida vesical (BOO), síndromes del tracto urinario inferior (LUTS), vejiga hiperactiva neurogénica (OAB), incontinencia, por ejemplo, incontinencia urinaria mixta, incontinencia urinaria de urgencia, incontinencia urinaria por estrés o incontinencia urinaria por sobre flujo (MUI, IUU, IUE, OUI), dolor pélvico, y también la disfunción eréctil y disfunción sexual femenina.

Los compuestos de la invención también se pueden usar para el tratamiento de trastornos del sistema reproductivo femenino, tales como mioma uterino, endometriosis, dismenorrea y contracciones prematuras. Además, son apropiados para la prevención o el tratamiento de hirsutismo o hipertricosis.

Además, los compuestos de la invención tienen acción antiinflamatoria y por lo tanto se pueden utilizar como agentes antiinflamatorios para el tratamiento y/o prevención de sepsis (SIRS), insuficiencia orgánica múltiple (MODS, MOF), trastornos inflamatorios del riñón, inflamaciones intestinales crónicas (IBD, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa), pancreatitis, peritonitis, cistitis, uretritis, prostatitis, epidimititis, ovaritis, salpingitis, vulvovaginitis, trastornos reumatoideos, osteoartritis, trastornos inflamatorios del sistema nervioso central, esclerosis múltiple, trastornos inflamatorios de la piel y trastornos inflamatorios oculares.

Los compuestos de la invención son adecuados también para el tratamiento y/o prevención de trastornos fibróticos de los órganos internos, por ejemplo, el pulmón, el corazón, el riñón, la médula ósea y, en particular, el hígado, y también fibrosis dermatológicas y trastornos oculares fibróticos. En el contexto de la presente invención, el término "trastornos fibróticos" incluye trastornos en particular, tales como fibrosis hepática, cirrosis del hígado, fibrosis pulmonar, fibrosis endomiocárdica, nefropatía, glomerulonefritis, fibrosis intersticial renal, daño fibrótico resultante de diabetes, fibrosis de la médula ósea, fibrosis peritoneal y trastornos fibróticos similares, esclerodermia, morfea, queloides, cicatrices hipertróficas, nevos, retinopatía diabética, vitrorretinopatía proliferativa y trastornos del tejido conectivo (por ejemplo, sarcoidosis). Los compuestos de la invención asimismo se pueden utilizar para promover la curación de heridas, para el control de la cicatrización posoperatoria, por ejemplo, como resultado de las operaciones de glaucoma y cosméticamente para el envejecimiento o la piel queratinizada.

Los compuestos de la invención también se pueden emplear para el tratamiento y/o prevención de anemias, tales como anemias hemolíticas, en particular hemoglobinopatías, tales como la anemia de células falciformes y talasemias, anemias megaloblásticas, anemias por deficiencia de hierro, anemias debidas a la pérdida de sangre aguda, anemias del desplazamiento y anemias aplásica.

Además, los compuestos de la invención son adecuados para el tratamiento de cánceres, por ejemplo, cáncer de piel, tumores cerebrales, cáncer de mama, tumores de médula ósea, leucemias, liposarcomas, carcinomas del tracto gastrointestinal, del hígado, el páncreas, el pulmón, el riñón, el uréter, la próstata y el tracto genital y también de los tumores malignos del sistema linfoproliferativo, por ejemplo, linfoma de Hodgkin y no Hodgkin.

Además, los compuestos de la invención se pueden usar para el tratamiento y/o prevención de arteriosclerosis, alteración del metabolismo de los lípidos y dislipidemias (hipolipoproteinemia, hipertrigliceridemias, hiperlipidemia, hiperlipidemias combinadas, hipercolesterolemia, abetalipoproteinemia, sitosterolemia), xantomatosis, enfermedad de Tangier, adiposidad, obesidad, trastornos metabólicos (síndrome metabólico, hiperglucemia, diabetes dependiente de la insulina, diabetes no dependiente de la insulina, diabetes gestacional, hiperinsulinemia, resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa y secuelas diabéticas, tales como retinopatía, nefropatía y neuropatía), de trastornos del tracto gastrointestinal y el abdomen (glositis, gingivitis, periodontitis, esofagitis, gastroenteritis eosinofílica, mastocitosis, enfermedad de Crohn, colitis, proctitis, prurito del ano, diarrea, enfermedad celíaca, hepatitis, fibrosis hepática, cirrosis del hígado, pancreatitis y colecistitis), de los trastornos del sistema nervioso central y trastornos neurodegenerativos (accidente cerebrovascular, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, demencia, epilepsia, depresiones, esclerosis múltiple), trastornos inmunológicos, trastornos de la tiroides (hipertirosis), trastornos de la piel (psoriasis, acné, eczema, neurodermatitis, diversas formas de dermatitis, por ejemplo, dermatitis abacribus, dermatitis actínica, dermatitis alérgica, dermatitis por amoniaco, dermatitis fibrosante, dermatitis autógena, dermatitis atópica, dermatitis calórica, dermatitis por combustión, dermatitis por congelación, dermatitis cosmética, dermatitis escarótica, dermatitis exfoliativa, dermatitis gangrenosa, dermatitis por estasis, dermatitis herpetiforme, dermatitis liquenoide, dermatitis linearis, dermatitis maligna, dermatitis por erupción medicinal, dermatitis palmar y plantar, dermatitis parasitaria, dermatitis de contacto fotoalérgica, dermatitis fototóxica, dermatitis pustular, dermatitis seborreica, quemaduras solares, dermatitis tóxica, úlcera de Meleney, dermatitis venenata, dermatitis infecciosa, dermatitis piógena y dermatitis perioral, y también queratitis, bullosis, vasculitis, celulitis, paniculitis, lupus eritematoso, eritema, linfomas, cáncer de piel, síndrome de Sweet, síndrome de Weber–Christian, formación de cicatriz, formación de verrugas, sabañones), de las enfermedades inflamatorias oculares (sarcoidosis, blefaritis, conjuntivitis, iritis, uveítis, corioiditis, oftalmitis), enfermedades virales (causadas por la gripe, adeno y corona virus, tales como, por ejemplo, HPV, HCMV, HIV, SARS), de los trastornos del hueso esquelético y las articulaciones y también el músculo esquelético (diversas formas de artritis, por ejemplo, artritis alcaptonúrica, artritis anquilosante, artritis, disentérica, artritis exudativa, artritis fungosa, artritis gonorreica, artritis mutilante, artritis psoriática, artritis purulenta, artritis reumática, artritis serosa, artritis sifilítica, artritis tuberculosa, artritis úrica, artritis vellonodular pigmentosa, artritis atípica, artritis hemofílica, artritis crónica juvenil, artritis reumatoidea y artritis metastásica, y también síndrome de Still, síndrome de Felty, síndrome de Sjörgen, síndrome de Clutton, síndrome de Poncet, síndrome de Pott y síndrome de Reiter, diversas formas de artropatía, por ejemplo, artropatía deformante, artropatía neuropática, artropatía ovaripriva, artropatía psoriática y artropatía tabica, esclerosis sistémica, múltiples formas de miopatías inflamatorias, tales como, por ejemplo, miopatía epidémica, miopatía fibrosa, miopatía por mioglobinurica, miopatía osificante, miopatía osificante neurótica, miopatía osificante progresiva múltiple, miopatía purulenta, miopatía reumática, miopatía por triquinosis, miopatía tropica y miopatía tifosa y también el síndrome de Günther y el síndrome Münchmeyer), de los cambios inflamatorios de la arterias (diversas formas de arteritis, por ejemplo, endarteritis, mesarteritis, periarteritis, panarteritis, arteritis reumática, arteritis deformante, arteritis temporal, arteritis craneal, arteritis gigantocelular y arteritis granulomatosa, y también el síndrome de Horton, síndrome de Churg–Strauss y arteritis de Takayasu), del síndrome de Muckle–Well, de la enfermedad de Kikuchi, de policondritis, dermatosclerosis y también otros trastornos que tienen un componente inflamatorio o inmunológico, por ejemplo, cataratas, caquexia, osteoporosis, gota, incontinencia, lepra, síndrome de Sezary y síndrome paraneoplásico, en el caso de reacciones de rechazo después de trasplantes de órganos y para la cicatrización de heridas y angiogénesis, en particular en el caso de heridas crónicas.

Debido a su perfil de propiedades bioquímicas y farmacológicas, los compuestos de la invención son especialmente adecuados para el tratamiento y/o prevención de los trastornos inflamatorios de los pulmones, en particular de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), el enfisema pulmonar, la bronquitis crónica, la bronquiectasia, la hipertensión pulmonar en la EPOC (PH–EPOC), la exacerbación aguda en la EPOC, la fibrosis cística (mucoviscidosis, CF), asma y fibrosis pulmonar idiopática (IPF), el síndrome de bronquiolitis obliterante (BOS), la arteriosclerosis, la miocarditis y los trastornos inflamatorios de piel y ojos o los trastornos inflamatorios de los órganos internos.

Debido a su perfil de propiedades bioquímicas y farmacológicas, los compuestos de la invención son particularmente adecuados para el tratamiento y/o prevención de los trastornos pulmonares inflamatorios, particularmente la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), el enfisema pulmonar, la bronquitis crónica, bronquiectasia, hipertensión pulmonar en EPOC (PH–EPOC), exacerbación aguda en EPOC, fibrosis cística (mucoviscidosis, CF), asma y fibrosis idiopática pulmonar idiopática (IPF, idiopatic pulmonary fibrosis) y síndrome de bronquiolitis obliterante (BOS).

Las enfermedades bien caracterizadas antes mencionadas en seres humanos también se pueden presentar con una etiología comparable en otros mamíferos y asimismo se pueden tratar aquí con los compuestos de la presente invención.

En el contexto de la presente invención, el término "tratamiento" o "tratar" incluye inhibición, retardo, control, alivio, atenuación, restricción, reducción, supresión, repulsión o curación de una enfermedad, una condición patológica, un trastorno, una lesión o un problema de salud o el desarrollo, el curso o la progresión de tales estados y/o los síntomas de tales estados. El término "terapia" se entiende aquí como sinónimo del tratamiento "tratamiento".

Los términos "prevención", "profilaxis" y "preclusión" se usan como sinónimos en el contexto de la presente invención y se refieren al impedimento o la reducción del riesgo de contraer, experimentar, sufrir o tener una enfermedad, una condición patológica, un trastorno, una lesión o un problema de salud o un desarrollo o avance de tales estados y/o los síntomas de tales estados.

El tratamiento o la prevención de un estado, una condición patológica, un trastorno, una lesión o un problema de salud pueden ser parciales o completos.

La presente invención también proporciona un medicamento que comprende al menos uno de los compuestos de la invención, para el tratamiento y/o la prevención de trastornos, en particular de los trastornos antes mencionados.

La presente invención también proporciona el uso de los compuestos de la invención en un procedimiento para el tratamiento y/o la prevención de trastornos, en particular los trastornos antes mencionados.

Los compuestos de la invención se pueden usar solos o, si se requiere, en combinación con una o varias otras sustancias farmacológicamente activas, siempre que esta combinación no lleve a efectos colaterales indeseables e inaceptables. Por ello, la presente invención también proporciona medicamentos que comprenden al menos uno de los compuestos de la invención y uno u otros fármacos, en especial para el tratamiento y/o la prevención de los trastornos antes mencionados. Los ejemplos preferidos de la combinación de ingredientes activos apropiados para este fin incluyen:

- nitratos orgánicos y donantes de NO, por ejemplo, nitroprusiato de sodio, nitroglicerina, mononitrato de isosorbida, dinitrato de isosorbida, molsidomina o SIN–1 y NO inhalado;

- compuestos que inhiben la degradación del guanosina monofosfato cíclico (cGMP) y/o adenosina monofosfato cíclico (cAMP), por ejemplo, inhibidores de fosfodiesterasas (PDE) 1, 2, 3, 4 y/o 5, en especial inhibidores de PDE 5 tales como sildenafil, vardenafil, tadalafil, udenafil, dasantafil, avanafil, mirodenafil o lodenafil;

- activadores independientes de NO e independientes de hemo de guanilato ciclasa soluble (sGC), tales como, en particular los compuestos descritos en los documentos WO 01/19355, WO 01/19776, WO 01/19778, WO 01/19780, WO 02/070462 y WO 02/070510;

- estimulantes independientes de NO pero dependientes de hemo de guanilato ciclasa soluble (sGC), tales como en particular riociguat y los compuestos descritos en los documentos WO 00/06568, WO 00/06569, WO 02/42301, WO 03/095451, WO 2011/147809, WO 2012/004258, WO 2012/028647 y WO 2012/059549;

- análogos de prostaciclina y agonistas del receptor IP, a modo de ejemplo y con preferencia, iloprost, beraprost, treprostinil, epoprostenol o selexipag;

- antagonistas del receptor de edotelina, a modo de ejemplo y con preferencia, bosentano, darusentano, ambrisentano o sitaxsentano;

- compuestos que inhiben la elastasa de neutrófilos humanos (HNE), a modo de ejemplo y con preferencia, sivelestat o DX–890 (reltrano);

- compuestos que inhiben la cascada de transducción de señales, a modo de ejemplo y con preferencia, del grupo de los inhibidores de quinasas, en particular del grupo de los inhibidores de la tirosina quinasa y/o serina/treonina quinasa, a modo de ejemplo y con preferencia, nintedanib, dasatinib, nilotinib, bosutinib, regorafenib, sorafenib, sunitinib, cediranib, axitinib, telatinib, imatinib, brivanib, pazopanib, vatalanib, gefitinib, erlotinib, lapatinib, canertinib, lestaurtinib, pelitinib, semaxanib o tandutinib;

- compuestos que inhiben la degradación y la alteración de la matriz extracelular, a modo de ejemplo y con preferencia, inhibidores de las metaloproteasas de matriz (MMPs), en especial inhibidores de estromelisina, colagenasas, gelatinasas y agrecanasas (en este contexto, en particular. de MMP–1, MMP–3, MMP–8, MMP–9, MMP–10, MMP–11 y MMP–13) y de metaloelastasa (MMP–12);

- compuestos que bloquean la unión de serotonina con su receptor, a modo de ejemplo y con preferencia, antagonistas del receptor 5–HT_{2B} tales como PRX–08066;

- antagonistas de los factores de crecimiento, citoquionas y quimioquinas, a modo de ejemplo y con preferencia, antagonistas de TGF–β, CTGF, IL–1, IL–4, IL–5, IL–6, IL–8, IL–13 e integrinas;

- compuestos inhibidores de la Rho quinasa, a modo de ejemplo y con preferencia, fasudil, Y–27632, SLx–2119, BF–66851, BF–66852, BF–66853, KI–23095 o BA–1049;

- compuestos que inhiben epóxido hidrolasa soluble (sEH), por ejemplo, N,N'–diciclohexilurea, ácido 12–(3–adamantan–1–ilureido)dodecanoico o 1–adamantan–1–il–3–{5–[2–(2–etoxietoxi)etoxi]pentil}urea;

- compuestos que influyen sobre el metabolismo energético del corazón, a modo de ejemplo y con preferencia, etomoxir, dicloroacetato, ranolazina o trimetazidina;

- los agentes antiobstructivos se utilizan, por ejemplo, para el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) o del asma bronquial, como ejemplo y con preferencia del grupo de los agonistas administrados por inhalación o sistemática, del receptor β–adrenérgico (β–miméticos) y las sustancias antimuscarinérgicas administrados por inhalación;

- agentes antiinflamatorios, inmunomoduladores, inmunosupresores y/o citotóxicos, por ejemplo y preferiblemente seleccionados del grupo consistente en los corticosteroides administrados por vía sistémica o inhalativa y también acetilcisteína, montelukast, azatioprina, ciclofosfamida, hidroxicarbamida, azitromicina, pirfenidona o etanercept;

- agentes antifibróticos, por ejemplo y preferiblemente antagonistas del receptor de adenosina A2b, antagonistas del receptor 3 de esfingosina fosfato (S1P3), inhibidores de la autotaxina, antagonistas del receptor 1 de ácido lisofosfatídico (LPA–1) y del receptor 2 de ácido lisofosfatidico (LPA–2), inhibidores de lisil oxidasa (LOX), inhibidores de la lisil oxidasa 2, inhibidores de CTGF, antagonistas de IL–13, antagonistas de integrina $\alpha_v\beta_6$, antagonistas de TGF–β, inhibidores de la vía de señalización de Wnt o antagonistas de CCR2;

- agentes antitrombóticos, a modo de ejemplo y con preferencia, del grupo de inhibidores de la agregación plaquetaria, los anticoagulantes y las sustancias profibrinolíticas;

- ingredientes activos hipotensivos, a modo de ejemplo y con preferencia, del grupo de antagonistas del calcio, antagonistas de la angiotensina AII, inhibidores de la ECA, inhibidores de la vasopeptidasa, antagonistas de la endotelina, inhibidores de la renina, bloqueadores de los receptores α, bloqueadores de los receptores β, antagonistas de los receptores de mineralocorticoides y también los agentes diuréticos;

- modificadores del metabolismo de los lípidos, por ejemplo con preferencia seleccionados del grupo de los agonistas del receptor tiroideo, inhibidores de la síntesis de colesterol, por ejemplo y preferiblemente inhibidores de la HMG–CoA reductasa o de la síntesis del escualeno, de los inhibidores de ACAT, inhibidores de CETP, inhibidores de MTP, agonistas de PPAR–α, PPAR–γ y/o PPAR–delta, inhibidores de la absorción de colesterol, inhibidores de lipasa, adsorbentes poliméricos de ácidos biliares, inhibidores de la reabsorción de ácidos biliares y antagonistas de la lipoproteína; y/o

- quimioterapéuticos tales como los empleados, por ejemplo, para la terapia de neoplasmas en el pulmón u otros órganos.

En una realización preferida de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con un agonista del receptor β–adrenérgico, a modo de ejemplo y con preferencia, albuterol, isoproterenol, metaproterenol, terbutalina, fenoterol, formoterol, reproterol, salbutamol o salmeterol.

En una forma de realización preferida de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con una sustancia antimuscarinérgica, a modo de ejemplo y con preferencia, bromuro de ipratropio, bromuro de tiotropio o bromuro de oxitropio.

En una forma de realización preferida de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con un corticosteroide, a modo de ejemplo y con preferencia, prednisona, prednisolona, metilprednisolona, triamcinolona, dexametasona, beclometasona, betametasona, flunisolida, budesonida o fluticasona.

Los agentes antitrombóticos se entienden como compuestos del grupo de los inhibidores de la agregación plaquetaria, los anticoagulantes y las sustancias profibrinolíticas.

En una forma de realización preferida de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con un inhibidor de la agregación plaquetaria, a modo de ejemplo y con preferencia, aspirina, clopidogrel, ticlopidina o dipiridamol.

En una forma de realización preferida de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con un inhibidor de trombina, a modo de ejemplo y con preferencia, ximelagatrano, melagatrano, dabigatrano, bivalirudina o clexano.

En una forma de realización preferida de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con un antagonista de GPIIb/IIIa, a modo de ejemplo y con preferencia, tirofibano o abciximab.

En una forma de realización preferida de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con un inhibidor del factor Xa, a modo de ejemplo y con preferencia, rivaroxabano, apixabano, fidexabano, razaxabano, fondaparinux, idraparinux, DU–176b, PMD–3112, YM–150, KFA–1982, EMD–503982, MCM–17, MLN–1021, DX 9065a, DPC 906, JTV 803, SSR–126512 o SSR–128428.

En una forma de realización preferida de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con heparina o con un derivado de heparina de bajo peso molecular (LMW).

En una forma de realización preferida de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con un antagonista de la vitamina K, a modo de ejemplo y con preferencia, cumarina.

Los agentes hipotensivos se entienden preferentemente como compuestos del grupo de los antagonistas de calcio, antagonistas de angiotensina AII, inhibidores de ACE, antagonistas de endotelina, inhibidores de renina, bloqueadores del receptor alfa, bloqueadores del receptor beta, antagonistas del receptor de mineralocorticoides y los diuréticos.

En una forma de realización preferida de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con un antagonista de calcio, a modo de ejemplo y con preferencia, nifedipina, amlodipina, verapamil o diltiazem.

En una forma de realización preferida de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con un bloqueador del receptor alfa–1, a modo de ejemplo y con preferencia, prazosina.

En una forma de realización preferida de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con un bloqueador del receptor beta, a modo de ejemplo y con preferencia, propranolol, atenolol, timolol, pindolol, alprenolol, oxprenolol, penbutolol, bupranolol, metipranolol, nadolol, mepindolol, carazalol, sotalol, metoprolol, betaxolol, celiprolol, bisoprolol, carteolol, esmolol, labetalol, carvedilol, adaprolol, landiolol, nebivolol, epanolol o bucindolol.

En una forma de realización preferida de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con un antagonista de angiotensina AII, a modo de ejemplo y con preferencia, losartano, candesartano, valsartano, telmisartano, embursarano, irbesartano, olmesartano, eprosartano o azilsartano o un antagonista de angiotensina AII/ inhibidor de NEP dual, por ejemplo, y con preferencia, LCZ696 (valsartano/sacubitril).

En una forma de realización preferida de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con un inhibidor de ACE, a modo de ejemplo y con preferencia, enalapril, captopril, lisinopril, ramipril, delapril, fosinopril, quinopril, perindopril o trandopril.

En una forma de realización preferida de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con un antagonista de endotelina, a modo de ejemplo y con preferencia, bosentano, darusentano, ambrisentano o sitaxsentano.

En una forma de realización preferida de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con un inhibidor de renina, a modo de ejemplo y con preferencia, aliskireno, SPP–600 o SPP–800.

En una forma de realización preferida de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con un antagonista del receptor de mineralocorticoides, a modo de ejemplo y con preferencia, espironolactona, eplerenona o finerenona.

En una forma de realización preferida de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con un diurético, a modo de ejemplo y con preferencia, furosemida, bumetanida, torsemida, bendroflumetiazida, clortiazida, hidroclortiazida, hidroflumetiazida, meticlotiazida, politiazida, triclormetiazida, clortalidona, indapamida, metolazona, quinetazona, acetazolamida, diclorfenamida, metazolamida, glicerol, isosorbida, manitol, amilorida o triamtereno.

Los modificadores del metabolismo de lípidos se entienden como compuestos del grupo de los inhibidores de CETP, agonistas del receptor de tiroides, inhibidores de la síntesis del colesterol tales como inhibidores de HMG–CoA reductasa o inhibidores de la síntesis de escualeno, los inhibidores de ACAT, inhibidores de MTP, agonistas de PPAR–alfa, PPAR–gamma y/o PPAR–delta, inhibidores de la absorción del colesterol, adsorbentes poliméricos de ácidos biliares, inhibidores de la reabsorción de ácidos biliares, inhibidores de lipasa y antagonistas de lipoproteínas.

En una forma de realización preferida de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con un inhibidor de CETP, a modo de ejemplo y con preferencia, torcetrapib (CP–529 414), JJT–705 o vacuna CETP (Avant).

En una forma de realización preferida de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con un agonista del receptor de tiroides, a modo de ejemplo y con preferencia, D–tiroxina, 3,5,3'–triyodotironina (T3), CGS 23425 o axitiroma (CGS 26214).

En una forma de realización preferida de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con un inhibidor de HMG–CoA reductasa de la clase de estatinas, a modo de ejemplo y con preferencia, lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina, rosuvastatina o pitavastatina.

En una forma de realización preferida de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con un inhibidor de la síntesis de escualeno, a modo de ejemplo y con preferencia, BMS–188494 o TAK–475.

En una forma de realización preferida de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con un inhibidor de ACAT, a modo de ejemplo y con preferencia, avasimibe, melinamida, pactimibe, eflucimibe o SMP–797.

En una forma de realización preferida de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con un inhibidor de MTP, a modo de ejemplo y con preferencia, implitapide, BMS–201038, R–103757 o JTT–130.

En una forma de realización preferida de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con un agonista de PPAR–gamma, a modo de ejemplo y con preferencia, pioglitazona o rosiglitazona.

En una forma de realización preferida de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con un agonista de PPAR–delta, a modo de ejemplo y con preferencia, GW 501516 o BAY 68–5042.

En una forma de realización preferida de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con un inhibidor de la absorción del colesterol, a modo de ejemplo y con preferencia, ezetimibe, tiquesida o pamaquesida.

En una forma de realización preferida de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con un inhibidor de lipasa, a modo de ejemplo y con preferencia, orlistat.

En una forma de realización preferida de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con un adsorbente polimérico de ácidos biliares, a modo de ejemplo y con preferencia, colestiramina, colestipol, colesolvam, CholestaGel o colestimida.

En una forma de realización preferida de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con un inhibidor de la reabsorción de ácidos biliares, a modo de ejemplo y con preferencia, inhibidores de ASBT (= IBAT), por ejemplo, AZD–7806, S–8921, AK–105, BARI–1741, SC–435 o SC–635.

En una forma de realización preferida de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con un antagonista de lipoproteínas, a modo de ejemplo y con preferencia, gemcabeno cálcico (CI–1027) o ácido nicotínico.

Se da particular preferencia a combinaciones de los compuestos de la invención con uno o varios otros ingredientes activos seleccionados del grupo que consiste en inhibidores de PDE 5, activadores de sGC, estimuladores de sGC, análogos de prostaciclina, agonistas del receptor IP, antagonistas de endotelina, compuestos que inhiben la cascada de transducción de señales y pirfenidona.

La presente invención también proporciona medicamentos que comprenden al menos un compuesto de la invención, típicamente junto con uno o varios excipientes inertes, no tóxicos, farmacéuticamente apropiados y su uso para los fines antes mencionados.

Los compuestos de la invención pueden actuar sistémica y/o localmente. Para este fin, se pueden administrar de una manera apropiada, por ejemplo, por la vía oral, parenteral, pulmonar, nasal, sublingual, lingual, bucal, rectal, dérmica, transdérmica, conjuntival u ótica o como un implante o stent.

Los compuestos de la invención se pueden administrar en formas de administración apropiadas para estas rutas de administración.

Las formas de administración apropiadas para administración oral son aquellas que trabajan de acuerdo con el arte previo y liberan los compuestos de la invención rápidamente y/o de una manera modificada y que contienen los compuestos de la invención en forma cristalina y/o amorfizada y/o disuelta, por ejemplo, comprimidos (comprimidos no recubiertos o recubiertos, por ejemplo, con cubiertas resistentes a los jugos gástricos o de disolución retardada o insolubles que controlan la liberación del compuesto de la invención), comprimidos o películas/obleas que se desintegran rápidamente en la cavidad oral, películas/liofilizados, cápsulas (por ejemplo, cápsulas de gelatina dura o blanda), comprimidos recubiertos con azúcar, gránulos, pellets, polvos, emulsiones, suspensiones, aerosoles o soluciones.

La administración parenteral puede pasar por alto una etapa de absorción (por ejemplo, tiene lugar por vía intravenosa, intraarterial, intracardíaca, intraespinal o intralumbar) o incluyen una absorción (por ejemplo, tiene lugar por vía inhalativa, intramuscular, subcutánea, intracutánea, percutánea o intraperitoneal). Las formas de administración apropiadas para la administración parenteral incluyen preparaciones para inyección e infusión en la forma de soluciones, suspensiones, emulsiones, liofilizados o polvos estériles.

Para las otras vías de administración, los ejemplos apropiados son medicamentos inhalables (incluyendo inhaladores de polvos, nebulizadores, aerosoles dosificados), gotas nasales, soluciones o sprays, comprimidos para administración lingual, sublingual o bucal, películas/obleas o cápsulas, supositorios, preparaciones óticas u oftálmicas, cápsulas vaginales, suspensiones acuosas (lociones, mezclas para agitación), suspensiones lipofílicas, ungüentos, cremas, sistemas terapéuticos transdérmicos (por ejemplo, parches), leche, pastas, espumas, polvos de aspersión, implantes o stents.

Se prefiere la administración oral y parenteral, en especial la administración oral, intravenosa e intrapulmonar (inhalativa).

Los compuestos de la invención se pueden convertir en las formas de administración mencionadas. Esto se puede lograr de una manera conocida per se por mezcla con excipientes inertes, no tóxicos, farmacéuticamente apropiados. Estos excipientes incluyen portadores (por ejemplo, celulosa microcristalina, lactosa, manitol), disolventes (por ejemplo, polietilenglicoles líquidos), emulsionantes y agentes dispersantes o humectantes (por ejemplo, dodecilsulfato de sodio, oleato de polioxisorbitano), aglutinantes (por ejemplo, polivinilpirrolidona), polímeros sintéticos y naturales (por ejemplo, albúmina), estabilizantes (por ejemplo, antioxidantes, por ejemplo, ácido ascórbico), colorantes (por ejemplo, pigmentos inorgánicos, por ejemplo, óxidos de hierro) y correctores del sabor y/o del olor.

En general, se puede hallar ventajoso en el caso de una administración parenteral administrar cantidades de aproximadamente 0,001 a 1 mg/kg, con preferencia, de aproximadamente 0,01 a 0,5 mg/kg de peso corporal para lograr resultados efectivos. En el caso de la administración oral, la dosis es de aproximadamente 0,01 a 100 mg/kg, con preferencia, de aproximadamente 0,01 a 20 mg/kg y con máxima preferencia, de 0,1 a 10 mg/kg de peso corporal. En el caso de administración intrapulmonar, la cantidad es, en general, de aproximadamente 0,1 a 50 mg por inhalación.

Sin embargo, en algunos casos puede ser necesario apartarse de las cantidades indicadas, específicamente en función del peso corporal, de la vía de administración, de la respuesta individual al ingrediente activo, de la naturaleza de la preparación y del intervalo de tiempo durante el cual se lleva a cabo la administración. Por lo tanto, en algunos casos puede ser suficiente arreglárselas con menos de la cantidad mínima arriba mencionada, mientras que en otros casos es necesario superar el límite superior mencionado. En el caso de administrarse mayores cantidades, puede ser aconsejable dividirlas en varias dosis individuales a lo largo del día.

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

La presente invención proporciona productos medicamentos como productos farmacéuticos que comprenden al menos un compuesto de la invención, junto con uno o más excipientes adecuados inertes, no tóxicos, farmacéuticamente adecuados para el uso de los mismos para los propósitos mencionados anteriormente.

Los compuestos de la invención pueden actuar sistemáticamente y/o localmente. Para este fin, pueden administrarse de una manera adecuada, por ejemplo por vía oral, parenteral, pulmonar, nasal, sublingual, lingual, bucal, rectal, vaginal, dérmica, transdérmica, conjuntiva u ótica o como implante o stent.

Los compuestos de la invención pueden administrarse en formas de administración adecuadas para estas vías de administración.

Las formas de administración adecuadas para la administración oral son aquellas que funcionan de acuerdo con la técnica anterior y que proporcionan los compuestos inventivos de manera rápida y/o en forma modifica y que contienen los compuestos inventivos en su forma cristalina y/o amorfa y/o disuelta, por ejemplo comprimidos (comprimidos recubiertos o sin recubrir, que tiene por ejemplo recubrimientos entéricos o recubrimientos que son insolubles o que se disuelven con un retardo, que controlan la liberación del compuesto de acuerdo con la invención), comprimidos que se disuelven rápidamente en la boca o películas/obleas, películas/liofilizados, capsulas (por ejemplo, capsulas de gelatina dura o blanda), comprimidos recubiertos de azúcar, gránulos, polvos, emulsiones, suspensiones, aerosoles o soluciones.

La administración parenteral se puede llevar a cabo evitando una etapa de resorción (por ejemplo por vía intravenosa, intraarterial, intracardiaca, intraespinal o intralumbar) o con inclusión de una reabsorción (por ejemplo por intermedio de una vía intramuscular, subcutánea, intracutánea, percutánea, intravítrea o intraperitoneal). Las formas de administración adecuadas para la administración parenteral incluyen preparaciones para inyecciones e infusiones en forma de soluciones, suspensiones, emulsiones, liofilizaciones o polvos estériles.

Las formas de administración adecuadas para las otras vías de administración incluyen, por ejemplo, formas farmacéuticas para la inhalación (lo que incluyen inhaladores de polvo, nebulizadores), gotas nasales, soluciones o sprays; comprimidos para administración lingual, sublingual o bucal, películas/obleas o cápsulas, supositorios, gotas oftálmicas, ungüentos oftálmicos, colutorios, insertos oculares, gotas para los oídos, sprays, polvos, lavados o tampones, cápsulas vaginales, suspensiones acuosas (lociones, mezclas para sacudir, suspensiones lipofílicas, emulsiones, microemulsiones, ungüentos, cremas, sistemas terapéuticos transdérmicos (por ejemplo parches), leche, pastas, espumas, polvos para pulverizar, implantes o stents.

Los compuestos de la invención pueden convertirse en las formas de administración mencionadas. Esto se puede llevar a cabo de una manera de por si conocida, mezclando con excipientes farmacéuticamente adecuados. Estos excipientes incluyen

- Cargas y portadores (por ejemplo celulosa, celulosa macrocristalina, por ejemplo Avicel®, lactosa, manitol, almidón, fosfatos de calcio, por ejemplo Di–Cafos ®),

- bases de ungüento (por ejemplo, vaselina, parafinas, triglicéridos, ceras, cera de lana, alcoholes de cera de lana, lanolina, ungüento hidrófilo, polietilenglicoles),

- bases de supositorios (por ejemplo polietilenglicoles, manteca de cacao, grasa dura),

- solventes (por ejemplo, agua, etanol, isopropanol, glicerol, propilenglicol, triglicéridos de cadena media, aceites grasos, polietilenglicoles líquidos, parafinas),

- agentes tensioactivos, emulsionantes, dispersantes o agentes humectantes (por ejemplo dodecilsulfato de sodio, lecitina, fosfolípidos, alcoholes grasos, por ejemplo Lanette®, ésteres de ácido graso de sorbitano, por ejemplo Span®, ésteres de ácido graso de sorbitanpolioxietileno, por ejemplo Tween®, ácido polioxietileno glicéridos de ácidos grasos, por ejemplo Cremophor®, ésteres de ácido graso de polioxietileno, éteres de alcohol graso de polioxietileno, ésteres de ácido grasos de glicerol, poloxámeros, por ejemplo Pluronic®),

- sustancias tamponantes y también ácidos y bases (por ejemplo fosfatos, carbonatos, ácido cítrico, ácido acético, ácido clorhídrico, hidróxido de sodio, amonio carbonato, trometamol, trietanolamina),

- agentes isotonizantes (por ejemplo, glucosa, cloruro de sodio),

- agentes adsorbentes (por ejemplo, sílices finamente divididas),

- agentes que incrementan la viscosidad, formadores de gel, agentes espesantes o ligantes (por ejemplo, polivinilpirrolidona, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, carboximetilcelulosa–sodio, almidón, carbómeros, ácidos poliacrílicos, por ejemplo, Carbopol®, alginatos, gelatinas),

- agentes desintegrantes (por ejemplo, almidón modificado, carboximetilcelulosa–sodio, sodio almidón glicolato, por ejemplo Explotab®, polivinilpirrolidona reticulada, croscarmelosa–sodio, por ejemplo AcDiSol®),

- reguladores del flujo, lubricantes, deslizantes y agentes de desmoldeo (por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico, talco, sílices finamente divididas, por ejemplo Aerosil ®),

- agentes de recubrimiento (por ejemplo, azúcar, goma laca) y formadores de película para películas o membranas de difusión con disolución rápida o modificada (por ejemplo, polivinilpirrolidonas, por ejemplo Kollidon®, alcohol polivinílico, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, etilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa ftalato, acetato de celulosa, acetato ftalato de celulosa, poliacrilatos, polimetacrilatos, por ejemplo Eudragit®),

- materiales para cápsulas (por ejemplo, gelatinas, hidroxipropilmetilcelulosa),

- polímeros sintéticos (por ejemplo polilácticos, poliglicólidos, poliacrilatos, polimetacrilatos, por ejemplo Eudragit®, polivinilpirrolidonas, por ejemplo Kollidon®, alcoholes polivinílicos, acetatos de polivinilo, óxidos de polietileno, polietilenglicoles y sus copolímeros y copolímeros),

- agentes plastificantes (por ejemplo polietilenglicoles, propilenglicol, glicerol, triacetina, citrato de triacetilo, ftalato de dibutilo),

- reforzadores de la penetración,

- agentes estabilizantes (por ejemplo, antioxidantes, por ejemplo ácido ascórbico, palmitato de ascorbilo, ascorbato de sodio, butilhidroxianisol, butilhidroxitolueno, galato de propilo),

- agentes conservantes (por ejemplo, parabenos, ácido sórbico, tiomersal, cloruro de benzalconio, acetato de clorhexidina, benzoato de sodio),

- tinturas (por ejemplo, pigmentos inorgánicos, por ejemplo óxidos de hierro, óxido de titanio),

- aromatizantes, endulzantes, saborizantes y/o correctores de los olores.

Se prefiere la administración oral o parenteral, en especial la administración oral.

Los compuestos de la invención pueden ser convertidos a las formas de administración mencionadas. Esto se puede llevar a cabo de una manera de por si conocida mezclando con excipientes inertes, no tóxicos, farmacéuticamente adecuados. Estos excipientes incluyen portadores (por ejemplo, celulosa microcristalina, lactosa, manitol), solventes (por ejemplo, polietilenglicoles líquidos), emulsionantes y agentes dispersantes o humectantes (por ejemplo,

dodecilsulfato de sodio, oleato de polioxisorbitano), ligantes (por ejemplo, polivinilpirrolidona), polímeros sintéticos y naturales (por ejemplo, albúmina), agentes estabilizantes (por ejemplo, antioxidantes, por ejemplo ácido ascórbico), colorantes (por ejemplo, pigmentos inorgánicos, óxidos de hierro) y correctores de sabores y/u olores.

En el caso de la administración parenteral, se ha comprobado que por lo general es ventajoso administrar cantidades de aproximadamente 0,1 a 6 mg/kg para logar resultados efectivos. En el caso de una administración oral, la dosis es de aproximadamente de 0,1 a 10 mg / kg de peso corporal.

Sin embargo, en algunos casos puede ser necesario apartarse de las cantidades indicadas, específicamente en función del peso corporal, de la vía de administración, de la respuesta individual al ingrediente activo, de la naturaleza de la preparación y del intervalo de tiempo durante el cual se lleva a cabo la administración. Por lo tanto, en algunos casos puede ser suficiente arreglárselas con una cantidad menor a la cantidad mínima mencionada anteriormente, mientras que en otros casos el límite superior mencionado debe ser superado. En el caso de administrarse mayores cantidades, puede ser aconsejable dividirlas en varias dosis individuales a lo largo del día.

Los ejemplos de trabajo que siguen ilustran la invención. La invención no está limitada a los ejemplos.

A menos que se establezca otra cosa, los porcentajes en los ensayos y los ejemplos que siguen son porcentajes en peso; partes son partes en peso. Las relaciones de solventes, las relaciones de dilución y los datos de concentración para soluciones líquidas/líquidas son en base a volumen en cada caso.

A. Ejemplos

Abreviaturas y acrónimos:

Ac	acetilo
ac.	acuoso, solución acuosa
boc	ter–butoxicarbonilo
br.d	doblete amplio (RMN)
br.m	multiplete amplio (RMN)
br.s	singulete amplio (RMN)
br.t	triplete amplio (RMN)
c	concentración
cat.	catalítico
d	doblete (RMN)
de	exceso diastereomérico
TLC	cromatografía de capa fina
DCI	ionización química directa (en MS)
dd	doblete de dobletes (RMN)
ddd	doblete de doblete de dobletes (RMN)
dest.	destilado
DIAD	azodicarboxilato de diisopropilo
DIEA	*N,N*–diisopropiletilamina
DMAP	4–*N,N*–dimetilaminopiridina
DMF	dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido

DSC	calorimetría diferencial de barrido
dt	doblete de tripletes (RMN)
EDC	clorhidrato de N'–(3–dimetilaminopropil)–*N*–etilcarbodiimida
ee	exceso enantiomérico
ent	enantioméricamente puro, enantiómero
eq.	equivalente(s)
ESI	ionización por electronebulización (en MS)
Et	etiol
GC–MS	gas cromatografía–espectrometría de masa acoplada
h	hora(s)
HATU	hexafluorofosfato de *O*–(7–azabenzotriazol–1–il)–*N,N,N',N'*–tetrametiluronio
HBTU	hexafluorofosfato de *O*–(benzotriazol–1–il)–*N,N,N',N'*–tetrametiluronio
HOBt	1–hidroxi–1*H*–benzotriazol hidrate
HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento, de alta presión
ID	diámetro interno
iPr	isopropilo
J	constante de acoplamiento (RMN)
conc.	concentrado
LC–MS	cromatografía líquida–espectrometría de masa acoplada
m	multiplete (RMN)
Me	metilo
min	minuto(s)
MPLC	cromatografía líquida a presión media
MS	espectrometría de masa
MTBE	éter metilter–butílico
RMN	espectrometría de resonancia magnética nuclear
Pd/C	paladio sobre carbón activado
Ph	fenilo
PiBOP	hexafluorofosfato de benzotriazol–1–iloxitris(pirrolidino)fosfonio
cuant.	cuantitativo (en rendimiento)
rac	racémico, racemato
RT	temperatura ambiente
R_t	tiempo de retención (en HPLC)
p. f.	punto de fusión
SFC	cromatografía fluida supercrítica

t	triplete (RMN)
tBu	*ter*–butilo
ter	terciario
TFA	ácido trifluoroacético
TFAA	anhídrido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
TPPO	óxido de trifenilfosfina
UV	espectrometría ultravioleta
v/v	relación de volumen a volumen (de una solución)

Procedimientos de HPLC, GC–MS y LC–MS

Procedimiento 1:

Instrumento: Agilent MS Quad 6150; HPLC: Agilent 1290; columna: Waters Acquity UPLC HSS T3 1,8 µ 50 x 2,1 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,25 ml de 99% de ácido fórmico, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,25 ml de 99% de ácido fórmico; gradiente: 0,0 min 90% de A → 0,3 min 90% de A → 1,7 min 5% de A → 3,0 min 5% de A; horno: 50 °C; tasa de flujo: 1,20 ml/min; detección UV: 205305 nm.

Procedimiento 2:

Instrumento: Thermo DFS, Trace GC Ultra; columna: Restek RTX–35, 15 m x 200 µm x 0,33 µm; tasa de flujo de helio constante: 1,20 ml/min; horno: 60 °C; entrada: 220 °C; gradiente: 60 °C, 30 °C/min → 300 °C (mantenido durante 3,33 min).

Procedimiento 3:

Tipo de instrumento MS: Thermo Scientific FT–MS; tipo de instrumento de UHPLC+: Thermo Scientific UltiMate 3000; columna: Waters, HSST3, 2,1 x 75 mm, C_{18} 1,8 µm; eluyente A: 1 l de agua + 0,01% de ácido fórmico; eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,01% de ácido fórmico; gradiente: 0,0 min 10% de B → 2,5 min 95% de B → 3,5 min 95% de B; horno: 50 °C; tasa de flujo: 0,90 ml/min; detección UV: 210 nm/taco de integración óptima 210–300 nm

Procedimiento 4:

Instrumento: sistema Waters ACQUITY SQD UPLC; columna: Waters Acquity UPLC HSS T3 1,8 µ 50 x 1 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,25 ml de 99% de ácido fórmico, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,25 ml de 99% de ácido fórmico; gradiente: 0,0 min 90% de A → 1,2 min 5% de A → 2,0 min 5% de A; horno: 50 °C; tasa de flujo: 0,40 ml/min; detección UV: 208–400 nm.

Procedimiento 5:

Instrumento: HP 1100 Series con LC/MSD SL; columna: CS MultoKrom 100–3 C_{18} 60x4,6 mm; eluyente A: 1 l de agua + 10 ml de 99% de ácido fórmico, eluyente B: 1 l + 10 ml de 99% de ácido fórmico; gradiente: 0,0 min 80% de A –> 8,0 min 10% de A –> 10,0 min 10% de A; tasa de flujo: 1,00 ml/min; detección DAD: 120 – 800 nm.

Procedimiento 6:

MS instrumento: Waters (Micromass) Quattro Micro; Instrumento Waters UPLC Acquity; columna: Waters BEH C_{18} 1,7 µ 50 x 2,1 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,01 moles de formiato de amonio, eluyente B: 1 de acetonitrilo; gradiente: 0,0 min 95% de A → 0,1 min 95% de A → 2,0 min 15% de A → 2,5 min 15% de A→ 2,51 min 10% de A → 3,0 min 10% de A; horno: 40 °C; tasa de flujo: 0,5 ml/min; detección UV: 210 nm

Procedimiento 7:

Instrumento: Waters Acquity, Waters Acquity Autosampler; columna: XBridge BEH C_18 2,5 µm 2,1 x 50 mm (UPLC LG 500 nm); eluyente A: 10 mM de hidrógeno–carbonato de amonio pH 10, eluyente B: acetonitrilo; gradiente: 2–98% de B en 0,80 min, mantenido al 98% de B durante 1,30 min.

Procedimiento 8:

Instrumento: sistema Waters ACQUITY SQD UPLC; columna: Waters Acquity UPLC HSS T3 1,8 µ 50 x 1 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,25 ml de 99% de ácido fórmico, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,25 ml de 99% de ácido fórmico; gradiente: 0,0 min 95% de A → 6,0 min 5% de A → 7,5 min 5% de A; horno: 50 °C; tasa de flujo: 0,35 ml/min; detección UV: 210–400 nm.

Procedimiento 9:

Tipo de instrumento MS: ThermoFisher Scientific LTQ–Orbitrap–XL; tipo de instrumento de HPLC: Agilent 1200SL; columna: Agilent, POROSHELL 120, 3 x 150 mm, SB – C_18 2,7 µm; eluyente A: 1 l de agua + 0,1% de ácido trifluoroacético; eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,1% de ácido trifluoroacético; gradiente: 0,0 min 2% de B → 0,3 min 2% de B → 5,0 min 95% de B → 10,0 min 95% de B; horno: 40 °C; tasa de flujo: 0,75 ml/min; detección UV: 210 nm

Procedimiento 10:

Instrumento: sistema Waters Prep LC/MS, columna: XBridge C_18 5 µm 100 x 30 mm; eluyente A: agua, eluyente B: acetonitrilo, tasa de flujo: 65 ml/min más 5 ml 2% de ácido fórmico en agua, temperatura ambiente, longitud de onda 200–400 nm, en la columna de inyección (inyección completa); perfil de gradiente: entre 0 y 2 min 10% de eluyente B, entre 2 y 2,2 min al 20% de eluyente B, entre 2,2 y 7 min al 60% de eluyente B, entre 7 y 7,5 min al 92% de eluyente B, entre 7,5 a 9 min a 92% de B.

Procedimiento 11:

Instrumento: sistema Waters Prep LC/MS, columna: XBridge C_18 5 µm 100 x 30 mm; eluyente A: agua, eluyente B: acetonitrilo, tasa de flujo: 65 ml/min plus 5 ml 2% de ácido fórmico en agua, temperatura ambiente, longitud de onda 200–400 nm, en la columna de inyección (inyección completa); perfil de gradiente: entre 0 y 2 min 7,5% de eluyente B, entre 2 y 7 min al 35% de eluyente B, entre 7 y 7,5 min al 92% de eluyente B, entre 7,5 a 9 min a 92% de B.

Procedimiento 12:

Instrumento: sistema Waters Prep LC/MS, columna: XBridge C_18 5 µm 100 x 30 mm; eluyente A: agua, eluyente B: acetonitrilo, tasa de flujo: 65 ml/min más 5 ml de amoníaco al 2% en agua, temperatura ambiente, longitud de onda 200–400 nm, en la columna de inyección (inyección completa); perfil de gradiente: entre 0 y 2 min 7,5% de eluyente B, entre 2 y 7 min al 35% de eluyente B, entre 7 y 7,5 min al 92% de eluyente B, entre 7,5 a 9 min a 92% de B.

Procedimiento 13:

Instrumento MS: Waters SQD2; Instrumento HPLC: Waters UPLC; columna: Zorbax SB–Aq (Agilent), 50 mm x 2,1 mm, 1,8 µm; eluyente A: agua + 0,025% de ácido fórmico, eluyente B: acetonitrilo (ULC) + 0,025% de ácido fórmico; gradiente: 0,0 min 98% de A – 0,9 min 25% de A – 1,0 min 5% de A – 1,4 min 5% de A – 1,41 min 98% de A – 1,5 min 98% de A; horno: 40 °C; tasa de flujo: 0,600 ml/min; detección UV: DAD; 210 nm.

Procedimiento 14:

Instrumento: sistema Waters Prep LC/MS, columna: Phenomenex Kinetex C_18 5 µm 100 x 30 mm; eluyente A: agua, eluyente B: acetonitrilo, tasa de flujo: 65 ml/min más 5 ml 2% de ácido fórmico en agua, temperatura ambiente, longitud de onda 200–400 nm, en la columna de inyección (inyección completa); perfil de gradiente: entre 0 y 2 min 10% de eluyente B, entre 2 y 2,2 min al 20% de eluyente B, entre 2,2 y 7 min al 60% de eluyente B, entre 7 y 7,5 min al 92% de eluyente B, entre 7,5 a 9 min a 92% de B.

Procedimiento 15:

Instrumento: Waters Single Quad MS System; Instrumento: Waters UPLC Acquity; columna: Waters BEH C_18 1,7 µm 50 x 2,1 mm; eluyente A: 1 l de agua + 1,0 ml (25% de amoníaco)/l, eluyente B: 1 l de acetonitrilo; gradiente: 0,0 min 92% de A → 0,1 min 92% de A → 1,8 min 5% de A → 3,5 min 5% de A; horno: 50 °C; tasa de flujo: 0,45 ml/min; detección UV: 210 nm (208–400 nm).

Otros detalles:

En el caso de las purificaciones de compuestos de la invención mediante cromatografía, particularmente mediante cromatografía de columna, se utilizan cartuchos de gel de sílice preenvasados, por ejemplo cartuchos de Biotage SNAP, KP–Sil® o KP–NH®, en combinación con un sistema Biotage (SP4 ® o Isolera Four®). Los eluyentes utilizados son gradientes de hexano/acetato de etilo o diclorometano/metanol.

En el caso de las purificaciones de compuestos de la invención por HPLC preparativa por medio de los procedimientos arriba descritos en los que los eluyentes contienen aditivos, por ejemplo, ácido trifluoroacético, ácido fórmico o amoniaco, los compuestos de la invención se pueden obtener en forma de sal, por ejemplo como sal trifluoroacetato, formato o amonio sal, si los compuestos de la invención contienen una funcionalidad básica o ácida. Dicha sal puede convertirse en la correspondiente base o ácido libre mediante diversos procedimientos conocidos por la persona experta.

Además, puede haber amidinas presentes en forma de compuestos libres o parcialmente (en función de la preparación si se utiliza ácido acético) en forma de sales acetato o solvatos de acetato.

En el caso de los compuestos intermediarios de la síntesis y de los ejemplos de trabajo que se describen más adelante, cualquier compuesto especificado en la forma de una sal de la correspondiente base o ácido es por lo general una sal de composición estequiométrica exacta desconocida, tal como se obtiene mediante la respectiva preparación y/o procedimiento de purificación. Por lo tanto, y menos que se especifique en más detalle, las adiciones a los nombres y formas de realización estructurales, tales como "clorhidrato", "trifluoroacetato", "sal sódica" o "ácido x–clorhídrico", x CF_3COOH ", "x Na +" no deben entenderse en un sentido estequiométrico en el caso de dichas sales, sino que tienen meramente un carácter descriptivo en cuanto a los componentes formadores de sales presentes en ellos.

Esto se aplica de manera correspondiente si los compuestos intermediarios de síntesis o los ejemplos de trabajo o sus sales se obtuvieron en la forma de solvatos, por ejemplo hidratos, de composición estequiométrica desconocida (si son de un tipo definido) mediante los procesos de purificación y/o preparación descritos.

Por otra parte, las amidas secundarias de acuerdo con la invención pueden estar presentes como isómeros rotacionales/mezclas isoméricas, en particular en estudios de RMN. Los números de pureza se basan en general en las correspondientes integraciones de picos en el cromatograma de LC/MS, pero se pueden haber determinado adicionalmente con ayuda del espectro de ^{1}H–RMN. Si no se indica una pureza, la pureza es en general del 100% de acuerdo con una integración de picos automática en el cromatograma de LC/MS o la pureza no se ha determinado explícitamente.

Los rendimientos establecidos en % del teórico se corrigen en general para una pureza si se indica una pureza de <100%. En lotes con contenido de disolvente o contaminados, el rendimiento formal puede ser “>100%”; en estos casos, el rendimiento no se corrige para el disolvente o la pureza.

En todos los datos espectrales de ^{1}H RMN, los desplazamientos químicos δ [ppm] = de establecen en ppm.

Las multiplicidades de señales protónicas en los espectros de ^{1}H RMN informados en los párrafos siguientes representan la forma de señal observada en cada caso y no representan otros fenómenos de señales de orden superior. En general, el desplazamiento químico establecido se refiere al centro de la señal en cuestión. En el caso de multipletes amplios, se da un intervalo. Las señales oscurecidas por disolvente o agua se asignaron ya sea tentativamente o no se enumeraron. Las señales significativamente ampliadas –causadas, por ejemplo, por rotación rápida de restos moleculares o debido a los protones de intercambio– se asignaron igualmente de modo tentativo (a menudo mencionado como un multiplete amplio o singulete amplio) o no se enumeran.

Los puntos de fusión y los intervalos de puntos de fusión, si se establecen, están sin corrección.

Los datos de ^{1}H RMN de compuestos intermediarios de síntesis y de ejemplos de trabajo, seleccionados, se indican en la forma de las listas de picos de ^{1}H RMN pico. Para cada pico de señal, se indican primero el δ [ppm] = valor en ppm y seguidamente la intensidad de señal entre paréntesis. Los pares de números intensidad de δ [ppm] = valor/señal para diferentes picos de señal se listan separados entre sí mediante una coma. Por lo tanto, para un ejemplo, la lista de picos toma la siguiente forma: δ [ppm] = $_1$ (intensidad$_1$), δ [ppm] = $_2$ (intensidad$_2$), ..., δ [ppm] = $_i$ (intensidad$_i$), … δ[ppm] = $_n$ (intensidad$_n$).

La intensidad de las señales agudas se correlaciona la altura de la señal en un ejemplo impreso de un espectro RMN en cm y muestra las proporciones verdaderas de las intensidades de la señal en comparación con las señales de contraste. En el caso de las señales anchas, varios picos o el medio de la señal y su intensidad relativa pueden mostrarse en comparación con la señal más intensa en el espectro. Las listas de los picos de ^{1}HRMN son similares a las impresiones ^{1}HRMN de 1H convencionales y por lo tanto contienen todos los picos enumerados en una interpretación de RMN convencional. Además, al igual que las impresiones ^{1}HRMN convencionales, pueden mostrar señales de solventes, señal de estereoisómeros de los compuestos objetivo que también se proporcionan por la invención, y/o los picos de impurezas. Los picos de los estereoisómeros blanco y/o picos de impurezas tienen usualmente en promedio una intensidad más baja que los picos de los compuestos blanco (por ejemplo, con una pureza > 90%). Tales estereoisómeros y/o impurezas pueden ser típicos del proceso de preparación particular. Por lo tanto, sus picos pueden ayudar a identificar la reproducción de nuestro proceso de preparación con referencia a "huellas dactilares de producto secundario". Un experto que calcule los picos de los compuestos objetivo mediante procedimientos conocidos (MestreC, simulación ACD o utilizando valores previstos empíricamente evaluados) puede, si es necesario, aislar los picos de los compuestos objetivo, opcionalmente utilizando filtros de intensidad adicionales. Esta aislación sería similar a la recolección de pico en cuestión en la interpretación ^{1H} RMN convencional. Se puede encontrar una descripción detallada de la presentación de los datos de RMN en la forma de listas de picos en la

publicación "Citation of RMN Peaklist Data within Patent Applications" (cf. Research Disclosure Database Number 605005, 2014, 1 August 2014 o http://www.researchdisclosure.com/searching–disclosures). En la rutina de selección de pico descrita en Research Disclosure Database Number 605005, el parámetro "MinimumHeight" puede ajustarse entre 1% y 4%. En función del tipo de estructura química y/o en función de la concentración del compuesto que debe analizarse, puede ser aconsejable ajustar los parámetros "Altura mínima" en valores < 1%.

Todos los reactivos o los reactivos cuya preparación no se describe explícitamente en la presente se adquirieron en comercios de fuentes de acceso general. Para todos los otros reactivos o reactivos cuya preparación asimismo no se describe en la presente más abajo y que no se pueden adquirir en comercios o que se obtuvieron de fuentes que no son de acceso general, se da una referencia a la literatura publicada en la que se describe su preparación.

En los compuestos intermediarios y ejemplos de trabajo que se describen a continuación, un identificador "5*RS*" en el nombre IUPAC del ejemplo en cuestión, en conjunción con el término "racemato", significa que se trata de una mezcla racémica del 5*R* enantiómero (→ primera letra después del número de posición en "5*RS*") con los correspondientes enantiómeros 5*S* (→ segunda letra después del número de posición). El identificador "5*RS*" en conjunción con los enunciados "enantiómero 1" y "enantiómero 2" significa que estos son los dos enantiómeros están en forma separada, aislada, sin haberse llevado a cabo una asignación de configuración absoluta (5*R* o 5*S*) a estos enantiómeros. Los identificadores similares, tales como "5*SR*", que surgen de la prioridad y/o secuencia alteradas de constituyentes nombrados debido a las reglas de nomenclatura de la IUPAC deberían interpretarse de una manera análoga de acuerdo con estas instrucciones.

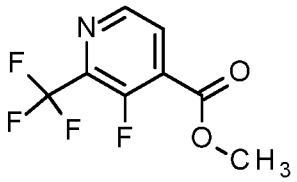
En los compuestos intermediarios y ejemplos de trabajo que se describen a continuación, un identificador "5*RS, 7RS*" en el nombre IUPAC del ejemplo en cuestión, en conjunción con el término "racemato", significa que se trata de una mezcla racémica del 5*R,7R* enantiómero (→ primera letra después del número de posición en "5*RS,7RS*") con el correspondiente enantiómero 5*S,7S* (→ segunda letra en cada caso después del número de posición). El identificador "5*RS,7RS*" en conjunción con los enunciados "enantiómero 1" y "enantiómero 2" significa que estos son los dos enantiómeros en forma separada, aislada, sin haberse llevado a cabo una asignación de configuración absoluta (5*R,7R* o 5*S,7S*) a estos enantiómeros. Los identificadores similares, tales como "5*SR, 7SR*", que surgen de la prioridad y/o secuencia alteradas de constituyentes nombrados debido a las reglas de nomenclatura de la IUPAC deberían interpretarse de una manera análoga de acuerdo con estas instrucciones.

La configuración (5S) fue asignada sobre la base de la elucidación de la estructura cristalina para el ejemplo 26, 108, 113, 157, 237, 358 y 454. Análogamente, la configuración (5S) se asignó para los ejemplos 183–188, 190–219, 275–279, 342–402, 404–415, 418–563.

Compuestos de partida e intermediarios:

Intermediario 1

3–fluoro–2–(trifluorometil)isonicotinato de metilo

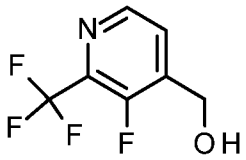


Ácido 3–Fluoro–2–(trifluorometil)isonicotínico (1,00 g, 4,78 mmol) se disolvió en metanol (10 ml) y ácido sulfúrico (310 µl, 5,7 mmol) se añadió. La mezcla de reacción se calentó hasta 60 °C durante 30 minutos y luego se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con solución saturada de hidrógeno–carbonato de sodio. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se filtró y el filtrado se concentró. Se obtuvieron 890 mg (70% de pureza, 58% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 1,15 min; MS (ESIpos): m /z = 224 $[M+H]^+$

Intermediario 2

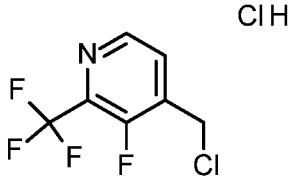
[3–Fluoro–2–(trifluorometil)piridin–4–il]metanol



3–fluoro–2–(trifluorometil)isonicotinato de metilo (890 mg, 70% de pureza, 3,99 mmol) se disolvió en metanol (5,0 ml) y borhidruro de sodio (166 mg, 4,39 mmol) se añadió en porciones a 0 °C. Después de agitar durante la noche, la mezcla de reacción se mezcló a temperatura ambiente con solución acuosa saturada de cloruro de amonio y el metanol se removió a presión reducida. El residuo se mezcló con acetato de etilo y agua. La fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. Se obtuvieron 420 mg (54% de la teoría) del compuesto del título. El compuesto luego se convirtió directamente.

Intermediario 3

Clorhidrato de 4–(clorometil)–3–fluoro–2–(trifluorometil)piridina

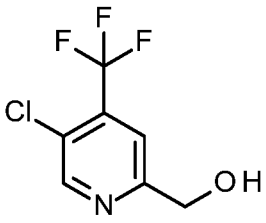


[3–Fluoro–2–(trifluorometil)piridin–4–il]metanol (420 mg, 2,15 mmol) se disolvió en diclorometano (10 ml) y dicloruro de tionilo (310 µl, 4,3 mmol) se añadió a temperatura ambiente. Después de haber agitado la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche, se añadieron dicloruro de tionilo (310 µl, 4,3 mmol) otra vez y una gota de dimetilformamida. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora y luego dicloruro de tionilo (620 µl, 8,6 mmol) y una gota de dimetilformamida se añadieron otra vez. Después de agitar a temperatura ambiente otra vez durante 2 horas, el solvente se removió a presión reducida. Se obtuvieron 379 mg (70% de la teoría) del compuesto del título.

GC–MS (Procedimiento 2): R_t = 2,74 min; MS (ESIpos): m /z = 213 $[M+H]^+$

Intermediario 4

5–cloro–4–(trifluorometil)piridin–2–il]metanol

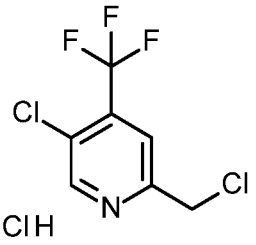


5–cloro–4–(trifluorometil)piridin–2–carboxilato de metilo (412 mg, 1,72 mmol) se disolvió en metanol (20 ml) y borhidruro de sodio (78,1 mg, 2,06 mmol) se añadió en porciones a 0 °C. Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche, la mezcla de reacción se mezcló otra vez con borhidruro de sodio (35 mg, 0,9 mmol). Después de agitar durante 2 días a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se mezcló con solución acuosa saturada de cloruro de amonio y el metanol se removió a presión reducida. El residuo se mezcló con acetato de etilo y agua. La fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. Se obtuvieron 295 mg (77% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,32 min; MS (ESIpos): m /z = 212 $[M+H]^+$

Intermediario 5

Clorhidrato de 5–cloro–2–(clorometil)–4–(trifluorometil)piridina

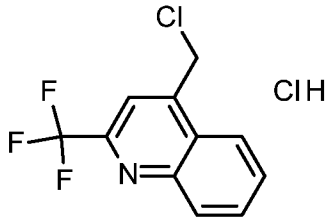


[5–cloro–4–(trifluorometil)piridin–2–il]metanol (295 mg, 1,39 mmol) se disolvió en diclorometano (20 ml) y dicloruro de tionilo (200 µl, 2,8 mmol) se añadió a temperatura ambiente. Después de haber agitado la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 72 horas, el solvente se removió a presión reducida. Se obtuvieron 274 mg (85% de pureza, 63% de la teoría) del compuesto del título.

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 0,008 (0,42), 3,937 (2,06), 4,644 (1,11), 4,903 (16,00), 7,839 (0,47), 8,078 (5,73), 8,296 (0,43), 8,857 (0,51), 8,957 (5,04), 9,102 (0,45).

Intermediario 6

Clorhidrato de 4–(clorometil)–2–(trifluorometil)quinolina

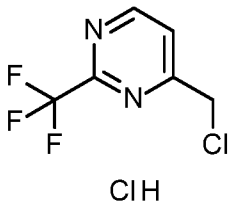


[2–(Trifluorometil)quinolin–4–il]metanol (350 mg, 1,54 mmol) se disolvió en diclorometano (10 ml) y dicloruro de tionilo (220 µl, 3,1 mmol) se añadió a 0 °C. Después de haber agitado la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche, el solvente se removió a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 336 mg (74% de pureza, 57% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 1,06 min; MS (ESIpos): m /z = 246 $[M+H]^+$

Intermediario 7

Clorhidrato de 4–(clorometil)–2–(trifluorometil)pirimidina

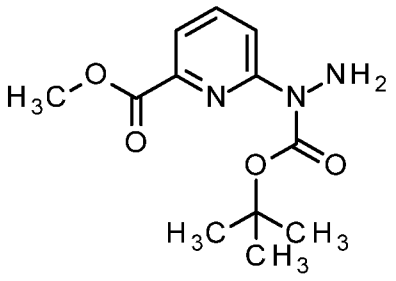


[2–(Trifluorometil)pirimidin–4–il]metanol (313 mg, 1,76 mmol) se disolvió en diclorometano (10 ml) y dicloruro de tionilo (260 µl, 3,5 mmol) se añadió a temperatura ambiente. Después de haber agitado la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 4 horas, el solvente se removió a presión reducida. Se obtuvieron 134 mg (61% de pureza, 20% de la teoría) del compuesto del título.

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 3,678 (0,60), 4,946 (16,00), 5,366 (0,57), 7,993 (2,80), 8,006 (2,88), 9,129 (3,11), 9,142 (3,06).

Intermediario 8

6–[1–(ter–butoxicarbonil)hidrazino]piridin–2–carboxilato de metilo

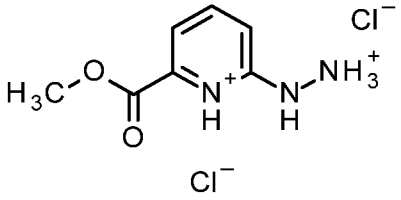


6–cloropiridin–2–carboxilato de metilo (32,5 g, 189 mmol), hidrazincarboxilato de ter–butilo (25,0 g, 189 mmol) y carbonato de cesio (61,6 g, 189 mmol) en tolueno (325 ml) se desgasificaron con argón, antes de añadir [1,1′–bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (6,9 g, 10 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se filtró a través de kieselguhr. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: metanol/diclorometano 4/96). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se agitaron con éter metilter–butílico. Se obtuvieron 28,8 g (57% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 5): R_t = 3,45 min; MS (ESIpos): m /z = 268 $[M+H]^+$

Intermediario 9

Dicloruro de 2–(Diazan–2–io–1–il)–6–(metoxicarbonil)piridinio

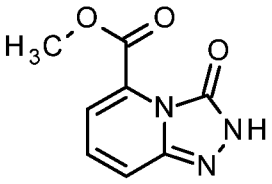


6–{1–[(benciloxi)carbonil]hidrazino}piridin–2–carboxilato de metilo (29,8 g, 112 mmol) se disolvió en dioxano (150 ml) y ácido clorhídrico (112 ml, 446 mmol, 4 M en dioxano) se añadió. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h y se diluyó con éter metilter–butílico (500 ml). Después de agitar durante 1 h, los sólidos se filtraron, se lavaron con éter metilter–butílico y se secaron. Se obtuvieron 28,8 g (> 100%) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 5): R_t = 0,88 min; MS (ESIpos): m /z = 168 $[M+H]^+$

Intermediario 10

3–oxo–2,3–dihidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de metilo

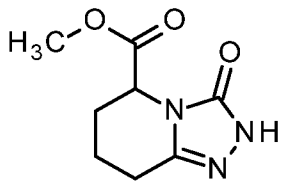


Dicloruro de 2–(diazan–2–io–1–il)–6–(metoxicarbonil)piridinio (28,8 g, 112 mmol) se disolvió en THF (500 ml) y trietilamina (46 ml, 335 mmol) se añadió. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. Posteriormente, el 1,1–carbonildiimidazol (19,9 g, 123 mmol) se añadió. La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se extrajo en ácido clorhídrico acuoso diluido y se extrajo con diclorometano/metanol 9/1. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. El residuo se suspendió en acetato de etilo y se agitó durante la noche. Después de filtración y secado, se obtuvieron 11,4 g (53% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 5): R_t = 1,40 min; MS (ESIpos): m /z = 194 $[M+H]^+$

Intermediario 11

(5RS)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de metilo (racemato)



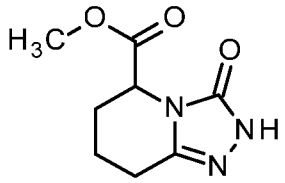
3–oxo–2,3–dihidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de metilo (17,6 g, 91,1 mmol) y paladio sobre carbón (1,0 g, 10%) se suspendieron en metanol (500 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno (10 bar) durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de kieselguhr. El filtrado se concentró y se obtuvieron 17,8 g (99% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 5): R_t = 1,35 min; MS (ESIpos): m /z = 198 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (500 MHz, MeOD) δ [ppm] = 1,64 – 1,74 (br, 1H), 1,89 – 1,97 (br, 1H), 2,15 – 2,29 (br, 2H), 2,60 – 2,69 (m, 1H), 2,77 (dt, 1H), 3,79 (s, 3H), 4,63 (dd, 1H).

Intermediario 12

(5RS)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de metilo (enantiómero 1)



(5RS)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de metilo (racemato) se separó por SFC preparativa quiral [preparación de la muestra: 33,20 g disueltos en 200 ml de metanol; volumen de inyección: 4,0 ml; columna: Daicel Chiralpak® IC 20 µm, 360 x 50 mm; eluyente: CO_2/i–propanol 80/20; tasa de flujo: 400 g/min; temperatura 35 °C; detección UV: 210 nm]. Después de la separación, se aislaron 15,7 g de enantiómero 1, que se eluyó primero y 15,8 g de enantiómero 2, que se eluyó más tarde.

Enantiómero 1

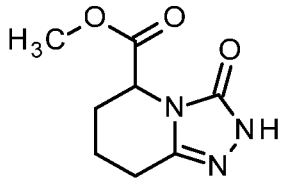
SFC quiral analítica: R_t = 2,76 min, d. e. = 100% [columna: Daicel Chiralpak® IC 50 x 4,6 mm; eluyente: CO_2/i–propanol 80:20; tasa de flujo: 3 ml/min; detección UV: 210 nm].

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 0,54 min; MS (ESIpos): m /z = 198 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm] = 1,45 – 1,60 (m, 1H), 1,75 – 1,84 (m, 1H), 1,98 – 2,17 (m, 2H), 2,48 – 2,58 (m, 1H), 2,59 – 2,68 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 4,51 (dd, 1H), 11,42 (s, 1H).

Intermediario 13

(5RS)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de metilo (enantiómero 2)



(5RS)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de metilo (racemato) se separó por SFC preparativa quiral [preparación de la muestra: 33,20 g disueltos en 200 ml de metanol; volumen de inyección: 4,0 ml; columna: Daicel Chiralpak® IC 20 µm, 360 x 50 mm; eluyente: CO_2/i–propanol 80/20; tasa de flujo: 400 g/min; temperatura 35 °C; detección UV: 210 nm]. Después de la separación, se aislaron 15,7 g de enantiómero 1, que se eluyó primero y 15,8 g de enantiómero 2, que se eluyó más tarde.

Enantiómero 2

SFC quiral analítica: R_t = 3,90 min, d. e. = 100% [columna: Daicel Chiralpak® IC 50 x 4,6 mm; eluyente: CO_2/i–propanol 80:20; tasa de flujo: 3 ml/min; detección UV: 210 nm].

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 0,54 min; MS (ESIpos): m /z = 198 $[M+H]^+$

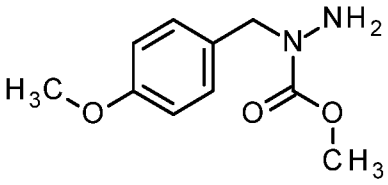
^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm] = 1,42 – 1,59 (m, 1H), 1,72 – 1,86 (m, 1H), 1,96 – 2,17 (m, 2H), 2,44 – 2,59 (m, 1H), 2,59 – 2,69 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 4,51 (dd, 1H), 11,42 (s, 1H).

La configuración (5S) fue asignada sobre la base de la elucidación de la estructura cristalina para el Ejemplo 26, 108, 113, 157, 237, 358 y 454.

(5S)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de metilo

Intermediario 14

1–(4–metoxibencil)hidrazincarboxilato de metilo



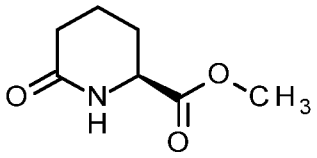
Diclorhidrato de (4–Metoxibencil)hidrazina (1,50 g, 80% de pureza, 5,33 mmol) se disolvió en diclorometano (50 ml), trietilamina (2,6 ml, 19 mmol) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Esta mezcla se enfrió posteriormente hasta 0 °C y carbonocloridato de metilo (450 µl, 5,9 mmol), disuelto en diclorometano (10 ml), se añadió. Después de agitar durante la noche, la mezcla de reacción se mezcló a temperatura ambiente con agua. La fase orgánica se removió, se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio y se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: gradiente de ciclohexano/acetato de etilo). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 1,04 g (92% de pureza, 85% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,08 min; MS (ESIpos): m /z = 211 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,988 (0,46), 3,314 (7,32), 3,541 (0,79), 3,622 (16,00), 4,397 (7,56), 4,553 (4,94), 6,861 (0,47), 6,868 (3,43), 6,873 (1,30), 6,885 (1,38), 6,890 (3,96), 6,897 (0,47), 7,161 (3,22), 7,182 (2,79).

Intermediario 15

(2S)–6–oxopiperidin–2–carboxilato de metilo (enantiómero)



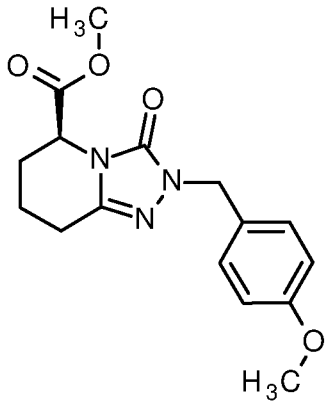
A una carga inicial de metanol (15 ml) a 0 °C se añadieron dicloruro de tionilo (560 µl, 7,7 mmol) y luego, en porciones, ácido (2S)–6–oxopiperidin–2–carboxílico (1,00 g, 6,99 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche, el solvente se removió a presión reducida y el residuo se mezcló con tolueno y trietilamina (1,9 ml, 14 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, luego se filtró y el filtrado se concentró. Se obtuvieron 805 mg (70% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,26 min; MS (ESIpos): m /z = 158 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,008 (1,70), 0,008 (1,69), 1,541 (0,78), 1,550 (1,05), 1,560 (1,24), 1,566 (1,90), 1,575 (2,78), 1,584 (3,48), 1,591 (3,19), 1,594 (3,57), 1,600 (4,36), 1,610 (3,31), 1,619 (4,16), 1,628 (3,71), 1,636 (3,43), 1,644 (5,02), 1,652 (4,23), 1,660 (4,33), 1,668 (4,60), 1,676 (2,96), 1,684 (2,78), 1,693 (1,99), 1,702 (1,75), 1,708 (1,01), 1,717 (0,85), 1,745 (1,91), 1,754 (2,09), 1,759 (2,49), 1,768 (2,39), 1,778 (3,46), 1,787 (3,35), 1,793 (3,60), 1,802 (3,22), 1,810 (2,52), 1,819 (1,83), 1,901 (2,92), 1,910 (3,42), 1,916 (3,20), 1,925 (4,72), 1,935 (4,50), 1,941 (3,46), 1,949 (4,49), 1,959 (3,35), 1,968 (1,78), 1,974 (1,91), 1,983 (1,62), 2,097 (0,90), 2,113 (0,85), 2,128 (11,31), 2,141 (16,00), 2,148 (10,19), 2,156 (7,22), 2,164 (7,72), 2,188 (0,61), 2,192 (0,69), 2,208 (0,70), 2,289 (0,72), 2,306 (1,34), 2,324 (0,85), 2,523 (0,72), 3,168 (4,31), 3,311 (4,19), 3,409 (0,45), 3,480 (0,73), 3,581 (8,47), 3,635 (7,91), 3,849 (0,72), 4,049 (4,37), 4,055 (4,73), 4,063 (8,78), 4,069 (8,78), 4,077 (4,66), 4,083 (4,33), 7,542 (6,15).

Intermediario 16

(5S)–2–(4–metoxibencil)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de metilo (enantiómero)



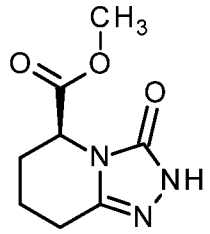
(2S)–6–oxopiperidin–2–carboxilato de metilo (enantiómero) (300 mg, 1,91 mmol) se cargó inicialmente en diclorometano (6,0 ml, 93 mmol) a temperatura ambiente y bajo argón. Posteriormente, se añadió tetrafluoroborato de trimetiloxonio (311 mg, 2,10 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se mezcló con DMF (5 ml). Posteriormente, se añadió 1–(4–metoxibencil)hidrazincarboxilato de metilo (401 mg, 1,91 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 170 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se mezcló con agua y acetato de etilo. La fase orgánica se removió y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_18, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 156 mg (26% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,20 min; MS (ESIpos): m /z = 318 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,008 (1,02), 1,784 (0,43), 1,795 (0,46), 2,045 (0,41), 2,055 (0,68), 2,068 (0,64), 2,076 (0,62), 2,084 (0,47), 2,092 (0,40), 2,100 (0,48), 2,112 (0,44), 2,120 (0,47), 2,128 (0,45), 2,564 (0,76), 2,578 (0,61), 2,603 (0,56), 2,615 (1,06), 2,627 (0,59), 2,657 (0,47), 2,669 (0,42), 2,829 (0,43), 3,700 (14,01), 3,730 (16,00), 3,743 (0,70), 4,581 (0,93), 4,591 (1,04), 4,597 (1,20), 4,607 (0,91), 4,749 (6,71), 6,882 (3,25), 6,903 (3,86), 7,161 (3,37), 7,183 (2,94).

Intermediario 17

(5S)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de metilo (enantiómero)



(5S)–2–(4–metoxibencil)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de metilo (155 mg, 488 µmol) (enantiómero) se disolvió en ácido trifluoroacético (4,5 ml) y la mezcla se agitó a 150 °C en un aparato de microondas durante una hora. Solución acuosa saturada de cloruro de sodio se añadió a la mezcla de reacción y la solución se ajustó hasta pH 7 con solución acuosa saturada de hidrógeno–carbonato de sodio. Diclorometano se añadió y la fase acuosa se extrajo tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: gradiente de diclorometano/metanol). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida, se mezclaron con acetato de etilo y se filtraron. El filtrado se concentró en un mililitro y el producto se cristalizó con 10 ml de éter de petróleo. Los sólidos se filtraron y se secaron a presión reducida. Se obtuvieron 53,1 mg (53% de la teoría) del compuesto del título con un ee de 88%.

El exceso enantiomérico se determina por HPLC quiral analítica:

Valores comparativos para el racemato:

HPLC quiral analítica: enantiómero 1 R_t = 3,40, enantiómero 2 R_t = 4,09 min, relación 1:1 [columna: Daicel Chiraltek® AY–3 3µm 50 x 4,6 mm; eluyente: i–hexano/etanol 1:1, tasa de flujo: 1 ml/min; detección UV: 220 nm]

Enantiómero:

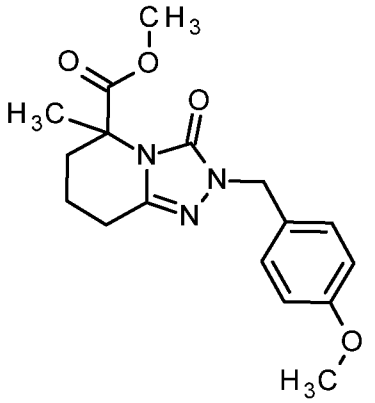
HPLC quiral analítica: enantiómero 1 R_t = 3,35, enantiómero 2 R_t = 4,01 min, relación 6:94 [columna: Daicel Chiraltek® AY–3 3µm 50 x 4,6 mm; eluyente: i–hexano/etanol 1:1, tasa de flujo: 1 ml/min; detección UV: 220 nm]

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,506 (0,41), 1,540 (0,44), 1,774 (0,50), 1,787 (0,56), 1,800 (0,48), 1,808 (0,40), 2,026 (0,49), 2,037 (0,75), 2,050 (0,70), 2,061 (0,71), 2,069 (0,52), 2,077 (0,48), 2,085 (0,55), 2,096 (0,54), 2,105 (0,55), 2,113 (0,53), 2,560 (0,95), 2,574 (0,73), 2,601 (0,65), 2,613 (1,22), 2,626 (0,67), 2,655 (0,55), 2,669 (0,46), 3,586 (0,54), 3,687 (16,00), 4,496 (1,07), 4,506 (1,20), 4,511 (1,37), 4,521 (1,06), 11,424 (1,40).

La configuración (5S) fue asignada sobre la base de la elucidación de la estructura cristalina para el Ejemplo 26, 108, 113, 157, 237, 358 y 454.

Intermediario 18

(5RS)–2–(4–metoxibencil)–5–metil–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de metilo (racemato)



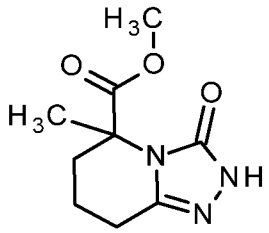
(5RS)–2–metil–6–oxopiperidin–2–carboxilato de metilo (racemato) (500 mg, 93% de pureza, 2,72 mmol, CAS 89115–90–2) se cargó inicialmente en diclorometano (10 ml) a temperatura ambiente y bajo argón. Posteriormente, se añadió tetrafluoroborato de trimetiloxonio (442 mg, 2,99 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se mezcló con DMF (5 ml). Posteriormente, se añadió 1–(4–metoxibencil)hidrazincarboxilato de metilo (571 mg, 2,72 mmol, 92% de pureza) y la mezcla de reacción se agitó a 170 °C durante 8 horas. La mezcla de reacción se mezcló con agua y acetato de etilo. La fase orgánica se removió y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex $C_1$8, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 186 mg (91% de pureza, 19% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,42 min; MS (ESIpos): m /z = 332 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,589 (0,43), 1,597 (0,42), 1,606 (0,51), 1,623 (0,42), 1,697 (11,51), 1,769 (0,47), 1,782 (0,56), 1,802 (0,43), 1,907 (0,40), 1,935 (0,74), 1,942 (0,63), 1,960 (0,63), 2,023 (0,59), 2,030 (0,65), 2,042 (0,59), 2,050 (0,53), 2,058 (0,40), 2,570 (2,79), 2,586 (1,50), 2,829 (3,14), 3,531 (0,70), 3,645 (0,69), 3,665 (13,44), 3,730 (16,00), 3,742 (4,13), 4,677 (0,71), 4,716 (2,98), 4,736 (2,97), 4,774 (0,71), 5,753 (5,67), 6,885 (3,42), 6,906 (4,16), 6,922 (0,90), 7,148 (3,49), 7,169 (3,14), 7,232 (0,92), 7,253 (0,84), 7,632 (0,93).

Intermediario 19

(5RS)–metil–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de metilo (racemato)



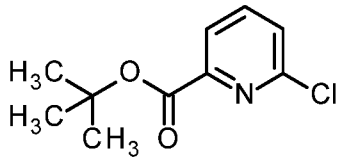
2–(4–metoxibencil)–5–metil–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de metilo (racemato) (186 mg, 560 µmol) se disolvió en ácido trifluoroacético (5,0 ml) y la mezcla se agitó a 150 °C (aparato de microondas) durante una hora. Solución acuosa saturada de cloruro de sodio se añadió a la mezcla de reacción y la solución se ajustó hasta pH 7 con solución acuosa saturada de hidrógeno–carbonato de sodio. El diclorometano se añadió y la fase acuosa se extrajo tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: gradiente de diclorometano/metanol). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 40,5 mg (34% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 0,70 min; MS (ESIpos): m /z = 212 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,008 (0,64), 0,008 (0,61), 1,622 (0,54), 1,631 (0,51), 1,640 (0,78), 1,654 (15,63), 1,757 (0,51), 1,771 (0,63), 1,777 (0,57), 1,785 (0,46), 1,792 (0,52), 1,880 (0,46), 1,887 (0,52), 1,903 (0,40), 1,915 (0,92), 1,922 (0,83), 1,938 (0,81), 1,946 (0,65), 1,990 (0,78), 1,998 (0,84), 2,010 (0,73), 2,018 (0,68), 2,025 (0,49), 2,033 (0,43), 2,045 (0,43), 2,568 (3,91), 2,584 (1,91), 3,309 (16,00), 11,369 (1,45).

Intermediario 20

6–cloropiridin–2–carboxilato de ter–butilo

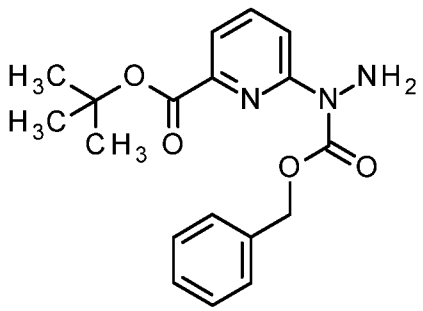


El ácido 6–cloropicolínico (80,0 g, 0,51 mol) se disolvió en piridina (300 ml) y ter–butanol (1,60 l), luego se añadió cloruro de p–toluensulfonilo (194 g, 1,02 mol) en porciones. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de la adición de solución acuosa saturada de hidrógeno–carbonato de sodio, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró hasta un volumen de 1,50 l y se diluyó con heptano (500 ml), acetato de etilo (500 ml) y agua (500 ml). La fase orgánica se removió, se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró y el filtrado se concentró. Se obtuvieron 104 g (96% de la teoría) del compuesto del título.

^{1}H–RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ [ppm] = 1,61 (s, 9H), 7,45 – 7,48 (dd, 1H), 7,74 – 7,77 (t, 1H), 7,93 – 7,95 (dd, 1H).

Intermediario 21

6–{1–[(benciloxi)carbonil]hidrazino}piridin–2–carboxilato de ter–butilo



6–cloropiridin–2–carboxilato de ter–butilo (91,1 g, 0,43 mol), hidrazincarboxilato de bencilo (70,9 g, 0,43 mol), carbonato de cesio (174 g, 0,53 mol) y 1,1'–bis(difenilfosfino)ferroceno (17,1 g, 32,0 mmol) se suspendieron en tolueno (1,00 l) bajo argón. Bis(dibencilidenacetona)paladio (0) (9,76 g, 10,7 mmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó

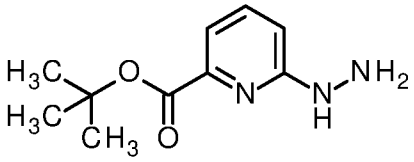
a 80 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se mezcló con agua y acetato de etilo, se filtró a través de kieselguhr y se lavó con acetato de etilo. La fase orgánica se removió, se lavó con agua y solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró. El filtrado se mezcló con gel de sílice, se agitó durante 10 min, luego se filtró y se lavó con acetato de etilo. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: heptano/acetato de etilo 4/1, 2/1, 1/1). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 112 g (77% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 7): R_t = 0,81 min; MS (ESIpos): m /z = 344 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ [ppm] = 1,59 (s, 9H), 5,30 (s, 2H), 7,31 – 7,39 (m, 3H), 7,42 – 7,45 (m, 2H), 7,76 – 7,78 (m, 2H), 7,98 – 8,12 (dd, 1H).

Intermediario 22

6–hidrazinopiridin–2–carboxilato de ter–butilo

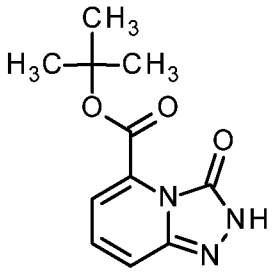


6–{1–[(benciloxi)carbonil]hidrazino}piridin–2–carboxilato de ter–butilo (112 g, 0,33 mol) y paladio sobre carbón (11,2 g, 5%) se suspendieron en tolueno (100 ml) y metanol (1,12 l) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno (1 bar) durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de kieselguhr y se lavó con metanol. El solvente se removió a presión reducida y se obtuvieron 79,9 g (> 100%) del compuesto del título.

^{1}H–RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ [ppm] = 1,61 (s, 9H), 6,92 – 6,95 (d, 1H), 7,38 – 7,41 (d, 1H), 7,53 – 7,58 (dd, 1H).

Intermediario 23

3–oxo–2,3–dihidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo



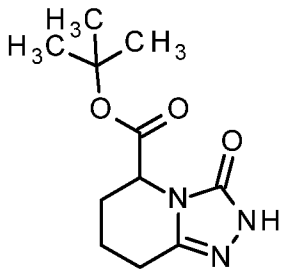
6–hidrazinopiridin–2–carboxilato de ter–butilo (79,9 g, 0,33 mol) se disolvió en THF (1,40 l) y 1,1–carbonildiimidazol (74,3 g, 0,46 mol) se añadió a temperatura ambiente mientras se agitaba. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de la adición de agua (1,0 l), la mezcla se agitó durante 15 min y los solventes volátiles se eliminaron a presión reducida. El residuo acuoso se saturó con cloruro de sodio y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. La fase orgánica se removió, se secó sobre sulfato de magnesio y gel de sílice y se filtró. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2; eluyente: heptano/acetato de etilo 4/1, 2/1, 1/1, 1/2). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 62,4 g (80% de la teoría en dos etapas) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 7): R_t = 0,50 min; MS (ESIpos): m /z = 180 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ [ppm] = 1,62 (s, 9H), 6,62 – 6,64 (dd, 1H), 7,00 – 7,06 (dd, 1H), 7,15 – 7,19 (dd, 1H), 10,86 (br s, 1H).

Intermediario 24

(5RS)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo (racemato)



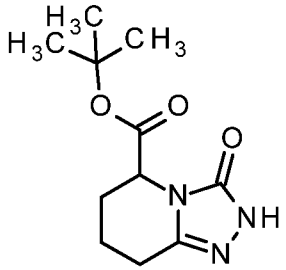
3–oxo–2,3–dihidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo (34,5 g, 0,15 mol) y paladio sobre carbón (6,90 g, 5%) se suspendieron en tolueno (60 ml) y metanol (500 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno (34,5 bar) durante 24 h. La mezcla de reacción se filtró a través de kieselguhr y se lavó con diclorometano/metanol 9/1. El filtrado se concentró y el residuo se agitó con acetato de etilo durante 30 min, luego se filtró y se concentró. Se obtuvieron 36,8 g (89% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 7): R_t = 1,28 min; MS (ESIpos): m /z = 240 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ [ppm] = 0,53 (s, 9H), 0,74 – 0,91 (m, 1H), 1,01 – 1,13 (m, 1H), 1,21 – 1,32 (m, 1H), 1,47 – 1,56 (m, 1H), 1,88 – 2,00 (m, 1H), 2,17 – 2,26 (dt, 1H), 4,29 – 4,34 (dd, 1H), 11,9 (br s, 1H).

Intermediario 25

(5RS)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo (enantiómero 2)



(5RS)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo (racemato) se separó por SFC preparativa quiral [preparación de la muestra: 6,00 g disueltos en 88 ml de metanol; volumen de inyección: 4,5 ml; columna: Daicel Chiralpak® IC 20 µm, 370 x 50 mm; eluyente: CO_2/i–propanol: 0,0 min 35% de i–propanol, tasa de flujo: 200 g/min; 14,0 min 35% de isopropanol, tasa de flujo: 200 g/min; 15,0 min 60% de i–propanol, tasa de flujo: 115 g/min; 37,0 min 60% de i–propanol, tasa de flujo: 115 g/min; 38,0 min 35% de i–propanol, tasa de flujo: 200 g/min; 42,0 min 35% de i–propanol, tasa de flujo: 200 g/min; temperatura 38 °C; detección UV: 210 nm]. Después de la separación, se aislaron 2,78 g de enantiómero 1, que se eluyó primero y 2,79 g de enantiómero 2, que se eluyó más tarde.

Enantiómero 2

SFC quiral analítica: R_t = 4,20 min, d. e. = 100% [columna: Daicel Chiralpak® IC 50 x 4,6 mm; eluyente: CO_2/i–propanol 70:30; tasa de flujo: 3 ml/min; detección UV: 210 nm].

LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,60 min; MS (ESIpos): m /z = 239 $[M+H]^+$

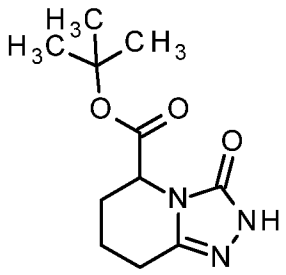
^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm] = 1,41 (s, 9H), 1,49 (dq, 1H), 1,72 – 1,84 (m, 1H), 1,95 – 2,10 (m, 2H), 2,46 – 2,56 (m, 1H), 2,59 – 2,68 (m, 1H), 4,35 (t, 1H), 11,36 (s, 1H).

La configuración (5S) fue asignada sobre la base de la elucidación de la estructura cristalina para el Ejemplo 26, 108, 113, 157, 237, 358 y 454.

(5S)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo

Intermediario 26

(5RS)3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo (enantiómero 1)



(5RS)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo (racemato) se separó por SFC preparativa quiral [preparación de la muestra: 6,00 g disueltos en 88 ml de metanol; volumen de inyección: 4,5 ml; columna: Daicel Chiralpak® IC 20 µm, 370 x 50 mm; eluyente: CO_2/i–propanol: 0,0 min 35% de i–propanol, tasa de flujo: 200 g/min; 14,0 min 35% de isopropanol, tasa de flujo: 200 g/min; 15,0 min 60% de i–propanol, tasa de flujo: 115 g/min; 37,0 min 60% de i–propanol, tasa de flujo: 115 g/min; 38,0 min 35% de i–propanol, tasa de flujo: 200 g/min; 42,0 min 35% de i–propanol, tasa de flujo: 200 g/min; temperatura 38 °C; detección UV: 210 nm]. Después de la separación, se aislaron 2,78 g de enantiómero 1, que se eluyó primero y 2,79 g de enantiómero 2, que se eluyó más tarde.

Enantiómero 1

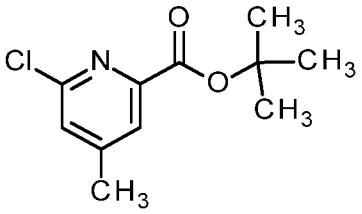
SFC quiral analítica: R_t = 1,67 min, d. e. = 100% [columna: Daicel Chiralpak® IC 50 x 4,6 mm; eluyente: CO_2/i–propanol 70:30; tasa de flujo: 3 ml/min; detección UV: 210 nm].

LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,60 min; MS (ESIpos): m /z = 239 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm] = 1,41 (s, 9H), 1,49 (dq, 1H), 1,81 (dt, 1H), 2,00 – 2,10 (m, 2H), 2,45 – 2,56 (m, 1H), 2,58 – 2,67 (m, 1H), 4,35 (t, 1H), 11,36 (s, 1H).

Intermediario 27

6–cloro–4–metilpiridin–2–carboxilato de ter–butilo

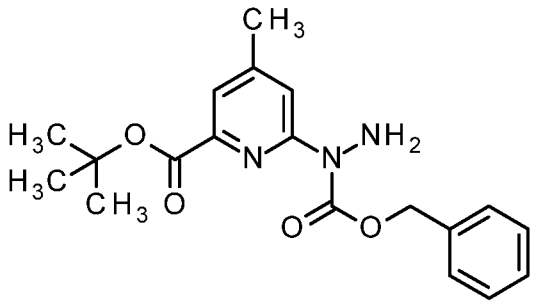


Ácido 6–cloro–4–metilpiridin–2–carboxílico (2,50 g, 14,6 mmol) se disolvió en piridina (10 ml) y ter–butanol (50 ml, 520 mmol) y se añadió cloruro de 4–metilbencensulfonilo (5,56 g, 29,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se diluyó con solución acuosa saturada de hidrógeno–carbonato de sodio y ciclohexano/acetato de etilo 90/10. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con ciclohexano/acetato de etilo 90/10. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. Se obtuvieron 2,89 g (87% de pureza, 75% de la teoría) del compuesto del título.

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,325 (0,86), 1,340 (0,86), 1,553 (16,00), 7,614 (0,68), 7,830 (0,80).

Intermediario 28

6–{1–[(benciloxi)carbonil]hidrazino}–4–metilpiridin–2–carboxilato de ter–butilo



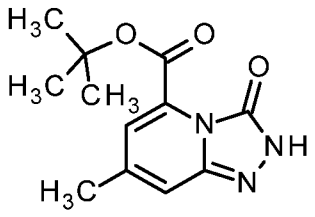
Bajo argón, se disolvieron 6–cloro–4–metilpiridin–2–carboxilato de ter–butilo (2,89 g, 12,7 mmol) e hidrazincarboxilato de bencilo (2,32 g, 14,0 mmol) en tolueno (32 ml) y 1,1'–bis(difenilfosfino)ferroceno (657 mg, 635 µmol), complejo de tris(dibencilidenacetona)dipaladio–cloroformo (704 mg, 1,27 mmol) y carbonato de cesio (4,96 g, 15,2 mmol) se añadieron. La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 4 h y luego se añadieron agua y acetato de etilo. La fase orgánica se removió y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de magnesio y se filtraron y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice; eluyente: isocrático, metanol/diclorometano 4/96). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 4,25 g (86% de pureza, 81% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,96 min; MS (ESIpos): m /z = 358 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,317 (0,87), 1,329 (0,87), 1,549 (16,00), 2,387 (5,39), 5,192 (4,02), 5,277 (3,65), 7,314 (0,79), 7,331 (1,05), 7,344 (1,30), 7,360 (1,75), 7,380 (0,82), 7,421 (2,12), 7,440 (1,40), 7,618 (1,55), 7,649 (1,81).

Intermediario 29

7–metil–3–oxo–2,3–dihidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo



A una carga inicial de paladio sobre carbón (299 mg, 10%) bajo argón se añadieron 6–{1–[(benciloxi)carbonil]hidrazino}–4–metilpiridin–2–carboxilato de ter–butilo (1,80 g, 5,04 mmol) en metanol (20 ml). La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno (1 bar) a temperatura ambiente durante la noche. La suspensión se diluyó con metanol, se filtró a través de kieselguhr y se lavó con metanol. La mezcla de reacción se concentró y luego se convirtió directamente.

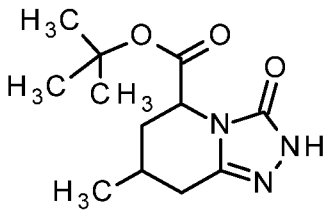
El residuo se disolvió en THF (40 ml) y di–1H–imidazol–1–ilmetanona (980 mg, 6,04 mmol) se añadió. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_18, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 1,05 g (90% de pureza, 75% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 0,98 min; MS (ESIneg): m /z = 248 $[M-H]^-$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,536 (16,00), 1,553 (0,97), 2,218 (3,39), 3,318 (0,65), 6,597 (1,20), 7,051 (0,96), 12,345 (0,65).

Intermediario 30

(5RS,7RS)–7–metil–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo (mezcla diastereomérica; 4 isómeros)



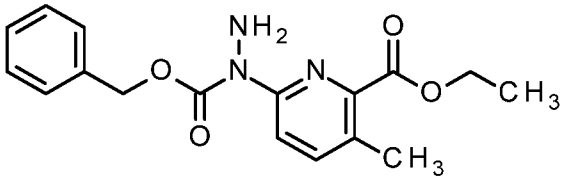
A una carga inicial de paladio sobre carbón (740 mg, 10%) bajo argón se añadieron 7–metil–3–oxo–2,3–dihidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo (3,1 g, 12,44 mmol) en metanol (124 ml). La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno (1 bar) a temperatura ambiente durante la noche. La suspensión se diluyó con metanol y se filtró a través de kieselguhr y se lavó con metanol. El solvente se removió a presión reducida. El residuo se extrajo en metanol (124 ml) y se mezcló con paladio sobre carbón (740 mg, 10%). La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno (2 bar) a temperatura ambiente durante 48 h. La suspensión se diluyó con metanol y se filtró a través de kieselguhr y se lavó con metanol. El solvente se removió a presión reducida y se obtuvieron 2,71 g (86% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,24 min; MS (ESIpos): m /z = 507 $[2M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,015 (2,13), 1,032 (2,20), 1,400 (0,73), 1,405 (1,16), 1,416 (16,00), 1,432 (0,48), 2,181 (0,46), 2,209 (0,56), 4,184 (0,45), 4,195 (0,43), 11,342 (0,73).

Intermediario 31

6–{1–[(benciloxi)carbonil]hidrazino}–3–metilpiridin–2–carboxilato de etilo

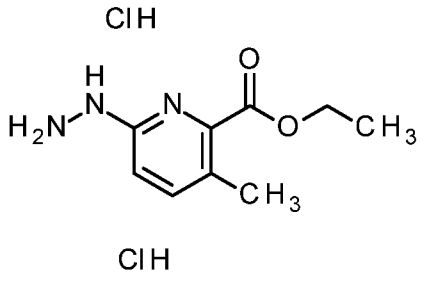


Bajo argón, se disolvieron 6–cloro–3–metilpiridin–2–carboxilato de etilo (970 mg, 4,86 mmol) e hidrazincarboxilato de bencilo (969 mg, 5,83 mmol) en tolueno (9,7 ml) y complejo de tris(dibencilidenacetona)dipaladio–cloroformo (251 mg, 243 µmol), 1,1'–bis(difenilfosfino)ferroceno (269 mg, 486 µmol) y carbonato de cesio (1,90 g, 5,83 mmol) se añadieron. La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 4 h y luego se añadieron agua y acetato de etilo. La fase orgánica se removió y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de magnesio y se filtraron y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2; eluyente: isocrático, metanol/diclorometano 8/92). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 1,89 g (47% de pureza, 55% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,89 min; MS (ESIpos): m /z = 330 $[M+H]^+$

Intermediario 32

Diclorhidrato de 6–hidrazino–3–metilpiridin–2–carboxilato de etilo

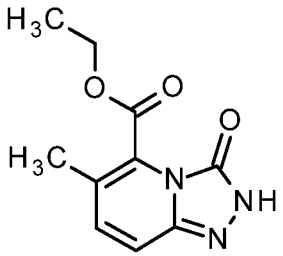


A una carga inicial de paladio sobre carbón (232 mg, 10%) bajo argón se añadieron 6–{1–[(benciloxi)carbonil]hidrazino}–3–metilpiridin–2–carboxilato de etilo (1,89 g, 5,74 mmol) en metanol (60 ml). La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno (1 bar) a temperatura ambiente durante la noche. La suspensión se diluyó con metanol y se filtró a través de kieselguhr y se lavó con metanol. El solvente se removió a presión reducida

y el residuo se extrajo en dioxano y se mezcló con dioxano/ácido clorhídrico (4M). Los sólidos precipitados se filtraron y se lavaron con éter metilter–butílico y luego se convirtieron directamente.

Intermediario 33

6–metil–3–oxo–2,3–dihidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de etilo



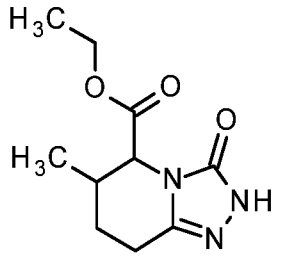
Diclorhidrato de 6–hidrazino–3–metilpiridin–2–carboxilato de etilo (419 mg, 1,56 mmol) se extrajo en THF (12 ml) y se añadió di–1H–imidazol–1–ilmetanona (261 mg, 1,61 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se mezcló con agua y diclorometano y se alcalinizó con solución acuosa saturada de hidrógeno–carbonato de sodio. La fase orgánica se removió y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de magnesio y se filtraron y el filtrado se concentró. Se obtuvieron 347 mg (89% de pureza, 104% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 0,77 min; MS (ESIneg): m /z = 220 $[M-H]^-$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,282 (5,00), 1,299 (10,60), 1,317 (5,79), 1,335 (0,84), 1,356 (2,69), 2,078 (16,00), 2,118 (0,45), 2,280 (0,45), 2,395 (0,71), 2,428 (0,75), 4,331 (1,67), 4,349 (4,92), 4,367 (4,80), 4,385 (1,58), 7,060 (2,57), 7,084 (3,35), 7,239 (3,24), 7,263 (2,51), 7,632 (0,45), 12,533 (1,43).

Intermediario 34

(5RS,6RS)–6–metil–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de etilo (mezcla diastereomérica; 4 isómeros)



A una carga inicial de paladio sobre carbón (63 mg, 10%) bajo argón se añadieron 6–metil–3–oxo–2,3–dihidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de etilo (297 mg, 1,34 mmol) en metanol (10 ml) y la mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno (1 bar) a temperatura ambiente durante la noche. La suspensión se diluyó con metanol y se filtró a través de kieselguhr y se lavó con metanol. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida.

El residuo se disolvió en metanol (5,0 ml) y, después de la adición de paladio sobre carbón (25 mg, 10%), la mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno (1 bar) a temperatura ambiente durante la noche. La suspensión se diluyó con metanol y se filtró a través de kieselguhr y se lavó con metanol. El solvente se removió a presión reducida y se obtuvieron 117 mg (39% de la teoría) del compuesto del título.

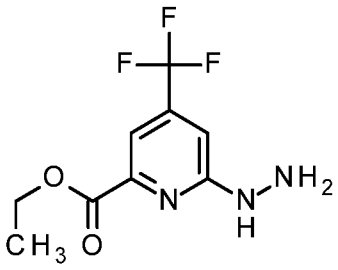
LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 0,93 min; MS (ESIpos): m /z = 226 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,015 (11,82), 1,033 (12,24), 1,175 (7,82), 1,193 (16,00), 1,211 (8,16), 1,236 (0,40), 1,428 (0,40), 1,441 (0,50), 1,459 (1,16), 1,473 (1,29), 1,492 (1,47), 1,505 (1,43), 1,522 (0,71), 1,536 (0,62), 1,691 (1,35), 1,698 (1,45), 1,706 (1,50), 1,717 (0,89), 1,724 (1,18), 1,732 (1,11), 1,739 (1,07), 2,246 (0,67), 2,252 (0,78), 2,263 (1,08), 2,269 (1,18), 2,278 (1,20), 2,284 (1,18), 2,292 (1,12), 2,299 (1,03), 2,309 (0,72), 2,316 (0,63), 2,557 (1,30), 2,569 (1,98), 2,584 (1,68), 2,600 (1,66), 2,615 (1,39), 2,656 (1,71), 2,661 (2,10), 2,669 (2,15), 2,675 (1,92), 2,698 (0,96), 2,703 (1,08), 2,711 (1,03), 2,717 (0,80), 4,098 (0,91), 4,107 (1,22), 4,116 (1,20), 4,125 (4,30),

4,134 (1,05), 4,142 (6,35), 4,151 (1,07), 4,160 (4,32), 4,169 (1,26), 4,178 (1,27), 4,187 (0,95), 4,419 (4,25), 4,435 (4,22), 11,412 (1,99).

Intermediario 35

6–hidrazino–4–(trifluorometil)piridin–2–carboxilato de etilo

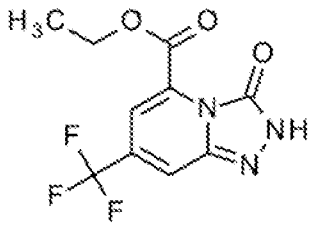


Bajo argón, se disolvieron 6–cloro–4–(trifluorometil)piridin–2–carboxilato de etilo (1000 mg, 3,94 mmol) e hidrazincarboxilato de bencilo (721 mg, 4,34 mmol) en tolueno (10 ml) y complejo de tris(dibencilidenacetona)dipaladio–cloroformo (204 mg, 197 µmol), 1,1'–bis(difenilfosfino)ferroceno (219 mg, 394 µmol) y carbonato de cesio (1,54 g, 4,73 mmol) se añadieron. La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 4 h y agua y acetato de etilo se añadieron. La fase orgánica se removió y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de magnesio y se filtraron y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2; eluyente: isocrático, metanol/diclorometano 8/92). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y el residuo obtenido luego se convirtió directamente. El residuo se disolvió en metanol (50 ml) bajo argón y se añadió paladio sobre carbón (223 mg, 10%). La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno (1 bar) a temperatura ambiente durante la noche. Más paladio sobre carbón (223 mg, 10%) se añadió y la mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno (1 bar) a temperatura ambiente durante la noche. La suspensión se diluyó con metanol, se filtró a través de kieselguhr y se lavó con metanol. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 385 mg (93% de pureza, 38% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 0,91 min; MS (ESIpos): m /z = 250 $[M+H]^+$

Intermediario 36

3–oxo–7–(trifluorometil)–2,3–dihidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de etilo



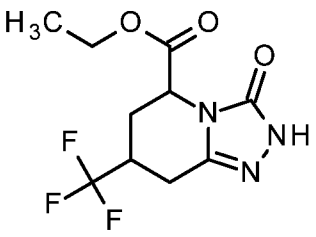
6–hidrazino–4–(trifluorometil)piridin–2–carboxilato de etilo (384 mg, 1,54 mmol) se cargó inicialmente en THF (19 ml), di–1H–imidazol–1–ilmetanona (300 mg, 1,85 mmol) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se mezcló con agua y diclorometano. La fase orgánica se removió y la fase acuosa se extrajo tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de magnesio y se filtraron y el filtrado se concentró. Se obtuvieron 391 mg (94% de pureza, 87% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,71 min; MS (ESIpos): m /z = 276 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,299 (7,46), 1,316 (16,00), 1,334 (7,58), 1,345 (0,42), 1,357 (1,20), 1,363 (0,66), 2,525 (0,47), 4,336 (2,37), 4,354 (7,32), 4,371 (7,27), 4,389 (2,27), 7,044 (4,79), 7,048 (4,79), 7,954 (2,71), 7,957 (3,98), 7,960 (2,90).

Intermediario 37

(5RS,7RS)–3–oxo–7–(trifluorometil)–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de etilo (mezcla diastereomérica; 4 isómeros)



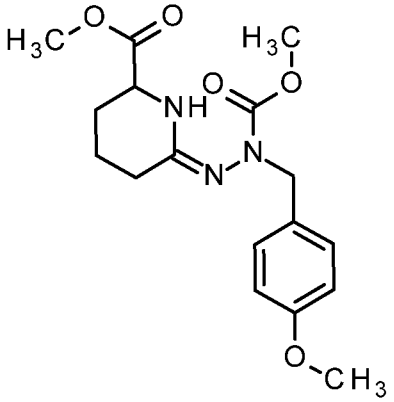
A una carga inicial de paladio sobre carbón (30 mg, 10%) bajo argón se añadieron 3–oxo–7–(trifluorometil)–2,3–dihidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de etilo (100 mg, 363 µmol) en metanol (5,0 ml). La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno (1 bar) a temperatura ambiente durante 40 h. La suspensión se diluyó con metanol y se filtró a través de kieselguhr y se lavó con metanol. El solvente se removió a presión reducida y se obtuvieron 97,8 mg (87% de pureza, 84% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,64 min; MS (ESIpos): m /z = 280 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (500 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,042 (1,06), 1,056 (2,04), 1,070 (1,10), 1,199 (8,42), 1,214 (16,00), 1,228 (8,00), 1,305 (0,45), 1,356 (1,36), 1,738 (1,02), 1,763 (2,47), 1,787 (2,58), 1,812 (1,20), 2,696 (1,56), 2,721 (2,08), 2,728 (2,47), 2,752 (2,57), 2,869 (2,23), 2,896 (1,50), 2,901 (1,51), 3,057 (1,19), 3,064 (1,13), 3,072 (1,13), 3,165 (1,54), 3,174 (1,56), 3,429 (0,48), 3,439 (0,55), 3,452 (0,48), 4,141 (0,78), 4,149 (1,47), 4,156 (2,22), 4,163 (4,00), 4,170 (4,33), 4,177 (4,39), 4,184 (3,95), 4,191 (2,27), 4,198 (1,47), 4,205 (0,83), 4,319 (0,42), 4,331 (0,60), 4,432 (2,24), 4,444 (2,52), 4,455 (2,47), 4,466 (2,20), 7,628 (0,41), 11,601 (3,48).

Intermediario 38

(2RS)–6–[(4–metoxibencil)(metoxicarbonil)hidrazono]piperidin–2–carboxilato de metilo (racemato)

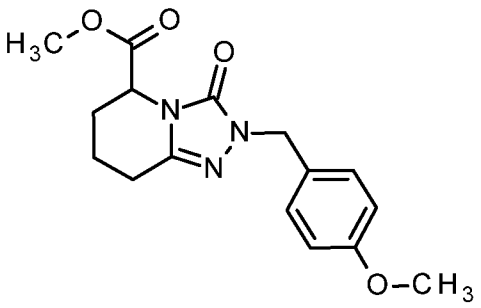


Al (2RS)–6–oxopiperidin–2–carboxilato de metilo (racemato) (685 mg, 4,36 mmol) en diclorometano (15 ml) bajo argón se añadió tetrafluoroborato de trimetiloxonio (678 mg, 95% de pureza, 4,36 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A continuación, se añadió 1–(4–metoxibencil)hidrazincarboxilato de metilo (1,29 g, 71% de pureza, 4,36 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente con control ocasional de la conversión durante varios días. Para la elaboración, los componentes volátiles se eliminaron a presión reducida. El producto crudo restante (1,52 g, 100% de la teoría) se convirtió luego sin purificación adicional.

LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,51 min; MS (ESIpos): m /z = 350 $[M+H]^+$

Intermediario 39

(5RS)–2–(4–metoxibencil)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de metilo (racemato)



(2RS)–6–[(4–metoxibencil)(metoxicarbonil)hidrazono]piperidin–2–carboxilato de metilo (racemato) (1,52 g, 4,35 mmol) en DMF (5 ml) se agitó a 150 °C durante la noche. Para la elaboración, la mezcla enfriada se añadió a aproximadamente 50 ml de agua y la mezcla se alcalinizó hasta aproximadamente pH 9 con solución acuosa de hidróxido de sodio y se extrajo tres veces con 50 ml de diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto crudo así obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice (cartucho PuriFlash de 50 g de gel de sílice, diclorometano 100% => diclorometano: MeOH 80:1). En esta forma, se obtuvieron dos fracciones del compuesto del título: 327 mg en 60% de pureza (14% de la teoría) y 858 mg en 72% de pureza (45% de la teoría).

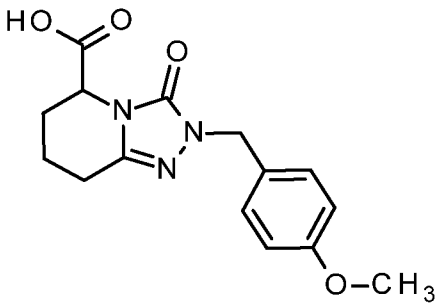
Resultados del análisis para la segunda fracción:

LC–MS (Procedimiento 6): R_t = 1,33 min; MS (ESIpos): m /z = 318 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 2,615 (0,90), 2,731 (9,35), 2,890 (12,58), 3,700 (13,65), 3,730 (16,00), 3,736 (6,83), 3,742 (2,33), 4,492 (1,54), 4,582 (0,85), 4,591 (0,94), 4,597 (1,08), 4,607 (0,82), 4,750 (5,88), 6,882 (3,29), 6,887 (2,11), 6,899 (1,66), 6,904 (4,11), 6,908 (1,73), 7,162 (3,09), 7,167 (1,04), 7,178 (1,35), 7,183 (3,40), 7,203 (1,01), 7,923 (0,79), 7,952 (1,25).

Intermediario 40

Ácido (5RS)–2–(4–Metoxibencil)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (racemato)



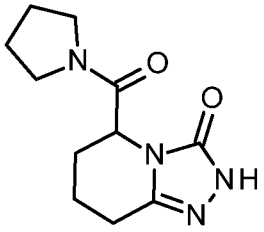
(5RS)–2–(4–metoxibencil)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de metilo (racemato) (320 mg, 60% de pureza, 605 µmol) se disolvió en agua/THF (5 ml/5 ml), se añadió hidróxido de litio (72,4 mg, 3,03 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante un fin de semana. Para la elaboración, se añadió agua, el pH se ajustó hasta 3 con ácido clorhídrico acuoso 1 N y la mezcla se saturó con cloruro de sodio y se extrajo tres veces con 30 ml cada vez de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron, se concentraron a presión reducida y se secaron. Se obtuvieron 250 mg (71% de pureza, 97% de la teoría) del compuesto del título. El producto así obtenido se usó luego sin purificación adicional.

En un segundo lote realizado análogamente, se usaron 850 mg de (5RS)–2–(4–metoxibencil)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de metilo (72% de pureza, 1,93 mmol) para obtener 625 mg del compuesto del título (89% de pureza, 95% de la teoría).

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,00 min; MS (ESIpos): m /z = 304 $[M+H]^+$

Intermediario 41

(5RS)–5–(Pirrolidin–1–ilcarbonil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (racemato)



Variante a)

(5RS)–2–(4–Metoxibencil)–5–(pirrolidin–1–ilcarbonil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (racemato) (670 mg, 1,88 mmol) se disolvió en ácido trifluoroacético (15 ml) y se agitó a 150 °C en un aparato de microondas durante 1 h. Para la elaboración, la mezcla enfriada se concentró y el residuo se purificó en 2 inyecciones por HPLC preparativa (columna: Chromatorex C_{18}, 250x40 mm 10 µm. Tasa de flujo: 50 ml/min. Gradiente (A = agua + 0,1% de ácido fórmico, B = acetonitrilo): 0 min 10% de B, 6 min 10% de B, 27 min 95% de B, 38 min 95% de B, 40 min 10% de B. Tiempo de corrida por separación 40 min. Detección: 210 nm). Las fracciones de producto se concentraron y se liofilizaron. En esta forma, se obtuvieron 0,36 g (80% de la teoría) del compuesto del título.

Variante b)

(5RS)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de metilo (racemato) (500 mg, 2,54 mmol) en una mezcla con pirrolidina (5,0 ml, 60 mmol) se agitó a 50 °C primero durante 2 h, luego durante otras 18 h, luego a 60 °C durante aproximadamente otras 24 h (control de la conversión por HPLC/LC–MS). Para la elaboración, la mezcla se mezcló con agua, se diluyó con acetato de etilo y se extrajo. La fase acuosa se extrajo dos veces más con acetato de etilo. Las fases orgánicas se descartaron después de un control por LC–MS. La fase acuosa que contenía el producto se concentró y se secó a presión reducida. Por trituración del residuo con acetato de etilo/metanol, concentración del licor madre y trituración otra vez con la mezcla de solventes, se obtuvieron dos fracciones del compuesto del título: 45,7 mg (8%) y 112 mg (19%).

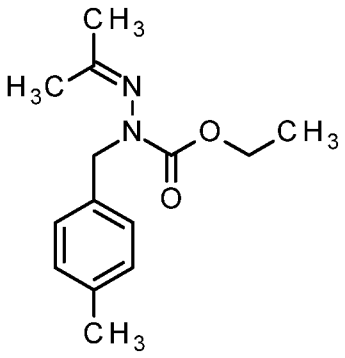
Datos de análisis para la segunda fracción:

LC–MS (Procedimiento 6): R_t = 0,80 min; MS (ESIpos): m /z = 237 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (500 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,147 (0,62), 1,662 (1,69), 1,673 (2,39), 1,682 (4,36), 1,690 (6,79), 1,700 (8,57), 1,710 (6,71), 1,720 (3,20), 1,757 (2,60), 1,771 (9,56), 1,784 (16,00), 1,798 (11,83), 1,812 (3,41), 1,894 (3,39), 1,907 (11,19), 1,921 (15,40), 1,935 (10,59), 1,948 (4,95), 1,956 (5,06), 1,965 (4,50), 1,972 (2,37), 1,978 (2,52), 1,990 (3,30), 1,999 (3,57), 2,007 (3,10), 2,019 (2,87), 2,036 (1,28), 2,049 (0,83), 2,472 (2,42), 2,518 (5,78), 2,524 (4,83), 2,571 (3,49), 2,580 (6,69), 2,590 (3,51), 2,604 (1,94), 2,613 (3,22), 2,623 (1,57), 2,636 (0,62), 3,013 (0,68), 3,027 (1,51), 3,041 (0,64), 3,225 (2,19), 3,238 (4,42), 3,248 (4,27), 3,262 (7,12), 3,276 (3,96), 3,288 (5,24), 3,324 (12,41), 3,333 (4,62), 3,338 (5,10), 3,347 (4,83), 3,362 (2,48), 3,375 (0,68), 3,437 (2,33), 3,451 (4,93), 3,457 (3,84), 3,465 (3,28), 3,471 (6,13), 3,485 (2,81), 3,579 (2,85), 3,593 (5,88), 3,599 (3,34), 3,606 (3,61), 3,612 (4,77), 3,626 (2,17), 4,637 (5,45), 4,644 (6,46), 4,650 (7,06), 4,657 (5,49), 11,270 (6,83).

Intermediario 42

2–isopropiliden–1–(4–metilbencil)hidrazincarboxilato de etilo



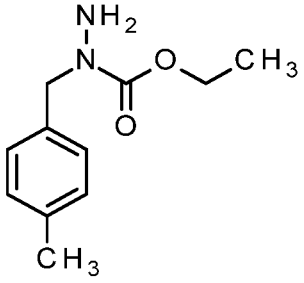
Al 2–isopropilidenhidrazincarboxilato de etilo (CAS 6637–60–1; 3,23 g, 22,4 mmol) en 55 ml de tolueno se añadieron, bajo argón, hidróxido de potasio en polvo (4,11 g, 29,7 mmol) e hidrógeno–sulfato de tetra–n–butilamonio (734 mg, 2,16 mmol). Para mejor agitación, se añadieron 10 ml de tolueno. Después de calentar hasta 50 °C, una solución de 1–(bromometil)–4–metilbenceno (5,00 g, 27,0 mmol) en 15 ml de tolueno se añadió gota a gota y la mezcla se calentó

hasta 80 °C y se agitó durante otras 2,5 h. Para la elaboración, la mezcla se mezcló con agua y la fase orgánica se removió después de la extracción. La fase orgánica se extrajo dos veces más con agua, luego las fases orgánicas combinadas se reextrajeron una vez con tolueno. Las fases orgánicas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio, se concentraron y se secaron a presión reducida. El producto crudo obtenido se purificó por cromatografía usando gel de sílice (instrumento: columna Isolera: 340g SNAP eluyente: ciclohexano y gradiente de EtOAc: 0 min ciclohexano, 10 min ciclohexano, 35 min 30% de EtOAc, 40 min 30% de EtOAc). Las fracciones que contenían el producto se combinaron, se concentraron y se secaron. En esta forma, se obtuviero 3,76 g (56% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,96 min; MS (ESIpos): m /z = 249 $[M+H]^+$

Intermediario 43

1–(4–metilbencil)hidrazincarboxilato de etilo



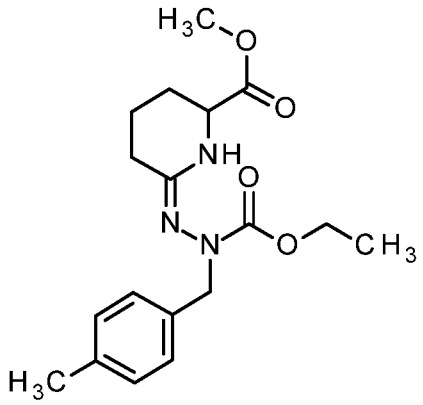
2–isopropiliden–1–(4–metilbencil)hidrazincarboxilato de etilo (3,77 g, 15,2 mmol, de acuerdo con LC–MS ya parcialmente hidrolizado en el compuesto del título) se disolvió en etanol/agua (100 ml/66 ml), se calentó a reflujo y se agitó durante 3 h. Para la elaboración, la mezcla luego se concentró muy sustancialmente y el residuo se extrajo en diclorometano/agua y se extrajo. Después de la separación de las fases, la fase acuosa se extrajo dos veces más con diclorometano y las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio, se concentraron y se secaron a presión reducida. En esta forma, se obtuvieron 3,25 g (87% de pureza, 89% de la teoría) del compuesto del título, que se convirtió luego sin ulterior purificación.

LC–MS (Procedimiento 6): R_t = 1,53 min; MS (ESIpos): m /z = 209 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,159 (0,80), 1,168 (1,91), 1,185 (3,86), 1,203 (1,95), 1,667 (1,33), 1,927 (1,25), 2,267 (1,24), 2,275 (9,41), 4,035 (1,18), 4,053 (3,64), 4,071 (3,59), 4,088 (1,13), 4,425 (5,48), 4,548 (3,26), 7,126 (16,00).

Intermediario 44

(2RS)–6–[(etoxicarbonil)(4–metilbencil)hidrazono]piperidin–2–carboxilato de metilo (racemato)



Al (2RS)–6–oxopiperidin–2–carboxilato de metilo (racemato) (1,58 g, 10,1 mmol) en 20 ml de diclorometano bajo argón se añadió tetrafluoroborato de trimetiloxonio (1,57 g, 95% de pureza, 10,1 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. A continuación, se añadió 1–(4–metilbencil)hidrazincarboxilato de etilo (2,41 g, 87% de pureza, 10,1 mmol), disuelto en 10 ml de diclorometano, gota a gota y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 26 h. Para la elaboración, los componentes volátiles se eliminaron a presión reducida y el residuo se separó usando gel de sílice. (Instrumento: Isolera; columna: cartucho de 100g SNAP, eluyente: ciclohexano y EtOAc // EtOAc y MeOH Gradiente: 0 min 30% de EtOAc, 3 min 30% de EtOAc, 13 min 100% de EtOAc, 18 min 100% de

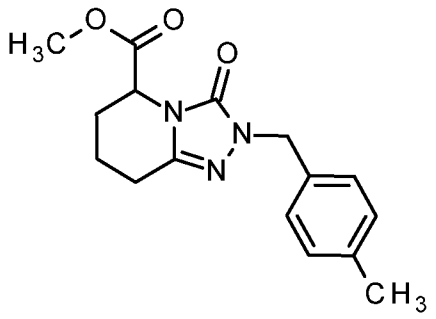
EtOAc, 18,01 min 10% de MeOH, 33 min 10% de MeOH). Las fracciones que contenían el producto se combinaron, se concentraron y se secaron a presión reducida. Esto dio 1,46 g (88% de pureza, 37% de la teoría) del compuesto del título, que se convirtió luego como tal.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 0,98 min; MS (ESIpos): m /z = 348 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,055 (0,58), 1,149 (1,00), 1,157 (1,01), 1,167 (1,78), 1,175 (1,73), 1,184 (0,92), 1,192 (0,87), 1,644 (0,91), 1,908 (0,76), 1,988 (2,45), 2,128 (2,05), 2,141 (2,19), 2,144 (2,23), 2,148 (1,42), 2,156 (0,95), 2,164 (0,99), 2,274 (3,39), 2,279 (4,35), 3,162 (0,90), 3,175 (0,90), 3,538 (3,77), 3,578 (0,99), 3,585 (1,56), 3,638 (3,98), 3,667 (16,00), 3,675 (1,67), 3,684 (2,39), 3,701 (3,26), 4,021 (0,67), 4,038 (0,81), 4,049 (1,01), 4,056 (1,07), 4,063 (1,50), 4,069 (1,44), 4,775 (1,21), 7,127 (1,68), 7,134 (2,17), 7,174 (1,17).

Intermediario 45

(5RS)–2–(4–metilbencil)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de metilo (racemato)



(2RS)–6–[(etoxicarbonil)(4–metilbencil)hidrazono]piperidin–2–carboxilato de metilo (racemato) (730 mg, 88% de pureza, 1,85 mmol) en DMF (15 ml) se agitó a 150 °C durante la noche. Para la elaboración, la mezcla se añadió a agua, se alcalinizó con solución 3 N de hidróxido de sodio y se extrajo con diclorometano. La fase acuosa se saturó con cloruro de sodio y se extrajo dos veces más con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Esto dio 288 mg (52% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,42 min; MS (ESIpos): m /z = 302 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 2,274 (12,04), 2,580 (0,80), 2,616 (1,19), 2,731 (10,86), 2,890 (12,92), 3,285 (1,12), 3,700 (16,00), 4,588 (1,05), 4,598 (1,19), 4,604 (1,34), 4,614 (1,04), 4,775 (6,63), 7,105 (0,94), 7,119 (1,09), 7,127 (7,35), 7,134 (6,83), 7,155 (1,02), 7,952 (1,56).

Síntesis alternativa:

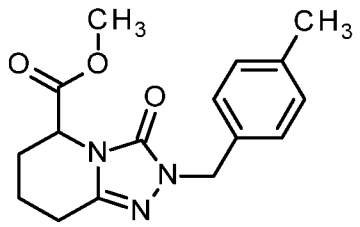
(5RS)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de metilo (500 mg, 2,54 mmol) se cargó inicialmente en acetonitrilo (10 ml). Carbonato de cesio (909 mg, 2,79 mmol) y 1–(bromometil)–4–metilbenceno (493 mg, 2,66 mmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar durante la noche, la mezcla de reacción se mezcló a temperatura ambiente con agua y acetato de etilo. La fase orgánica se removió y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 560 mg (73% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 1,05 min; MS (ESIpos): m /z = 302 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,008 (0,61), 0,008 (0,56), 1,787 (0,45), 1,798 (0,49), 1,812 (0,42), 2,050 (0,42), 2,060 (0,71), 2,072 (0,83), 2,080 (0,64), 2,088 (0,52), 2,096 (0,44), 2,104 (0,52), 2,108 (0,45), 2,116 (0,53), 2,124 (0,51), 2,132 (0,48), 2,274 (11,08), 2,523 (0,63), 2,566 (0,81), 2,580 (0,64), 2,605 (0,58), 2,616 (1,09), 2,629 (0,60), 2,659 (0,49), 3,701 (16,00), 4,588 (0,99), 4,598 (1,12), 4,604 (1,28), 4,614 (0,97), 4,775 (6,33), 7,106 (0,87), 7,127 (6,84), 7,134 (6,17), 7,154 (0,82).

Intermediario 46

(5RS)–2–(4–metilbencil)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de metilo (enantiómero 1)



(5RS)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de metilo (enantiómero 2) (700 mg, 3,55 mmol) se cargó inicialmente en acetonitrilo (31 ml). Carbonato de cesio (1,27 g, 3,90 mmol) y 1–(bromometil)–4–metilbenceno (690 mg, 3,73 mmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar durante la noche, la mezcla de reacción se mezcló a temperatura ambiente con agua y acetato de etilo. La fase orgánica se removió y la fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de magnesio y se filtraron y el filtrado se concentró. Se obtuvieron 1,05 g (91% de pureza, 89% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,46 min; MS (ESIpos): m /z = 302 $[M+H]^+$

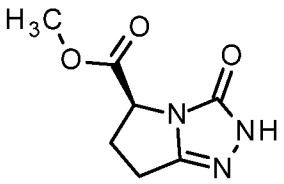
^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,497 (0,40), 1,519 (0,42), 1,524 (0,43), 1,532 (0,43), 1,788 (0,50), 1,797 (0,54), 1,811 (0,47), 1,821 (0,43), 1,988 (0,48), 2,049 (0,50), 2,060 (0,81), 2,073 (0,80), 2,080 (0,72), 2,087 (0,59), 2,095 (0,51), 2,104 (0,58), 2,115 (0,59), 2,124 (0,56), 2,131 (0,52), 2,273 (12,47), 2,292 (0,91), 2,523 (0,62), 2,566 (0,84), 2,580 (0,68), 2,604 (0,64), 2,616 (1,20), 2,628 (0,66), 2,658 (0,55), 3,310 (16,00), 3,683 (0,71), 4,588 (1,13), 4,598 (1,28), 4,604 (1,44), 4,614 (1,10), 4,674 (0,43), 4,775 (6,90), 7,106 (1,01), 7,127 (8,08), 7,133 (7,29), 7,154 (1,06).

La configuración (5S) fue asignada sobre la base de la elucidación de la estructura cristalina para el Ejemplo 26, 108, 113, 157, 237, 358 y 454.

(5S)–2–(4–metilbencil)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de metilo

Intermediario 47

(5S)–3–oxo–2,5,6,7–tetrahidro–3H–pirrolo[2,1–c][1,2,4]triazol–5–carboxilato de metilo (enantiómero)

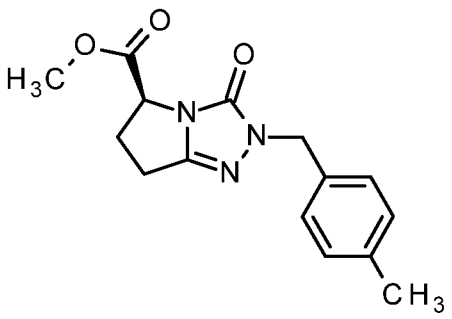


5–oxo–L–prolinato de metilo (24,0 g, 168 mmol, CAS 4931–66–2) se cargó inicialmente en diclorometano (210 ml) a temperatura ambiente. Posteriormente, se añadió tetrafluoroborato de trimetiloxonio (24,8 g, 168 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se mezcló con DMF (240 ml). Posteriormente, se añadió hidrazincarboxilato de metilo (15,1 g, 168 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 170 °C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: gradiente de diclorometano/metanol). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 7,57 g (25% de la teoría) del compuesto del título. El último luego se convirtió directamente.

GC–MS (WUP–GC/MS): R_t = 6,48 min; MS (ESIpos): m/z = 183 $[M+H]^+$

Intermediario 48

(5S)–2–(4–metilbencil)–3–oxo–2,5,6,7–tetrahidro–3H–pirrolo[2,1–c][1,2,4]triazol–5–carboxilato de metilo (enantiómero)



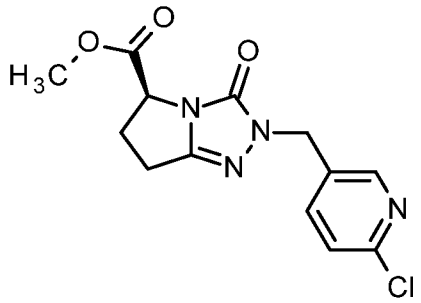
(5S)–3–oxo–2,5,6,7–tetrahidro–3H–pirrolo[2,1–c][1,2,4]triazol–5–carboxilato de metilo (enantiómero) (250 mg, 1,36 mmol) se cargó inicialmente en acetonitrilo (3,0 ml). Carbonato de cesio (489 mg, 1,50 mmol) y 1–(bromometil)–4–metilbenceno (265 mg, 1,43 mmol, CAS 104–81–4) se añadieron posteriormente. Después de agitar durante la noche, la mezcla de reacción se mezcló a temperatura ambiente con agua y acetato de etilo. La fase orgánica se removió y la fase acuosa se extrajo tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. Se obtuvieron 412 mg (91% de pureza, 96% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,32 min; MS (ESIpos): m /z = 288 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 2,072 (1,11), 2,275 (9,70), 2,303 (0,99), 2,458 (0,51), 2,465 (0,54), 2,720 (1,21), 2,743 (1,93), 2,758 (1,66), 2,837 (0,42), 2,857 (0,41), 2,869 (0,51), 2,892 (0,49), 3,708 (1,25), 3,722 (12,20), 4,758 (2,95), 4,763 (3,01), 4,776 (1,05), 4,791 (1,07), 4,799 (0,95), 4,937 (0,40), 5,753 (0,46), 7,141 (16,00).

Intermediario 49

(5S)–2–[(6–cloropiridin–3–il)metil]–3–oxo–2,5,6,7–tetrahidro–3H–pirrolo[2,1–c][1,2,4]triazol–5–carboxilato de metilo (enantiómero)

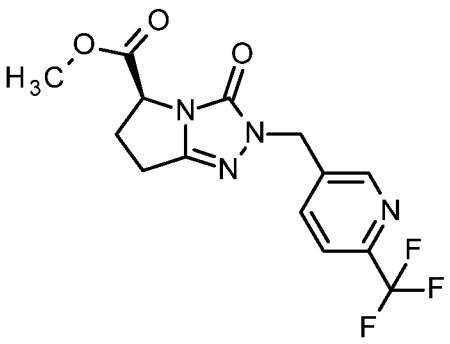


(5S)–3–oxo–2,5,6,7–tetrahidro–3H–pirrolo[2,1–c][1,2,4]triazol–5–carboxilato de metilo (enantiómero) (300 mg, 1,64 mmol) se cargó inicialmente en acetonitrilo (10 ml). Después de agitar durante 5 min, se añadieron carbonato de cesio (587 mg, 1,80 mmol) y 5–(bromometil)–2–cloropiridina (355 mg, 1,72 mmol, CAS 182924–36–3). Después de agitar durante la noche, la mezcla de reacción se mezcló a temperatura ambiente con agua y acetato de etilo. La fase orgánica se removió y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_18, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 430 mg (85% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 0,80 min; MS (ESIpos): m /z = 309 $[M+H]^+$

Intermediario 50

(5S)–3–oxo–2–{[6–(trifluorometil)piridin–3–il]metil}–2,5,6,7–tetrahidro–3H–pirrolo[2,1–c][1,2,4]triazol–5–carboxilato de metilo (enantiómero)

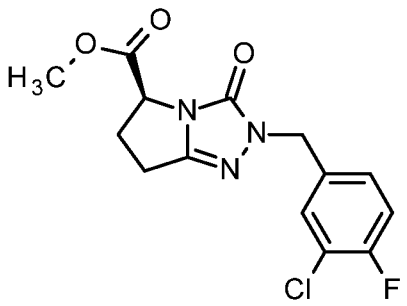


(5S)–3–oxo–2,5,6,7–tetrahidro–3H–pirrolo[2,1–c][1,2,4]triazol–5–carboxilato de metilo (enantiómero) (300 mg, 1,64 mmol) se cargó inicialmente en acetonitrilo (10 ml). Carbonato de cesio (587 mg, 1,80 mmol) y 5–(bromometil)–2–(trifluorometil)piridina (413 mg, 1,72 mmol, CAS 108274–33–5) se añadieron posteriormente. Después de agitar durante la noche, la mezcla de reacción se mezcló a temperatura ambiente con agua y acetato de etilo. La fase orgánica se removió y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 441 mg (79% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 0,92 min; MS (ESIpos): m /z = 343 $[M+H]^+$

Intermediario 51

(5S)–2–(3–cloro–4–fluorobencil)–3–oxo–2,5,6,7–tetrahidro–3H–pirrolo[2,1–c][1,2,4]triazol–5–carboxilato de metilo (enantiómero)

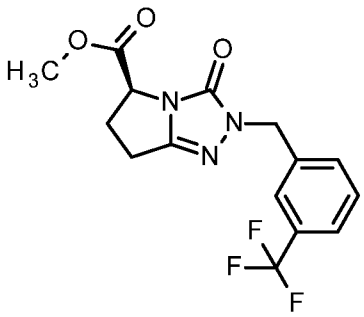


(5S)–3–oxo–2,5,6,7–tetrahidro–3H–pirrolo[2,1–c][1,2,4]triazol–5–carboxilato de metilo (enantiómero) (300 mg, 1,64 mmol) se cargó inicialmente en acetonitrilo (530 µl). Después de agitar durante 5 min, se añadieron carbonato de cesio (587 mg, 1,80 mmol) y 4–(bromometil)–2–cloro–1–fluorobenceno (384 mg, 1,72 mmol, CAS 192702–01–5). Después de agitar durante la noche, la mezcla de reacción se mezcló a temperatura ambiente con agua y acetato de etilo. La fase orgánica se removió y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 460 mg (86% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,42 min; MS (ESIpos): m /z = 326 $[M+H]^+$

Intermediario 52

(5S)–3–oxo–2–[3–(trifluorometil)bencil]–2,5,6,7–tetrahidro–3H–pirrolo[2,1–c][1,2,4]triazol–5–carboxilato de metilo (enantiómero)

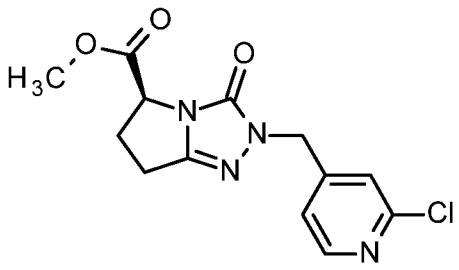


(5S)–3–oxo–2,5,6,7–tetrahidro–3H–pirrolo[2,1–c][1,2,4]triazol–5–carboxilato de metilo (enantiómero) (150 mg, 819 µmol) se cargó inicialmente en acetonitrilo (8,0 ml). Después de agitar durante 5 min, se añadieron carbonato de cesio (294 mg, 901 µmol) y 1–(bromometil)–3–(trifluorometil)benceno (206 mg, 860 µmol, CAS 402–23–3). Después de agitar durante la noche, la mezcla de reacción se mezcló a temperatura ambiente con agua y acetato de etilo. La fase orgánica se removió y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 150 mg (53% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 1,09 min; MS (ESIpos): m /z = 342 $[M+H]^+$

Intermediario 53

(5S)–2–[(2–cloropiridin–4–il)metil]–3–oxo–2,5,6,7–tetrahidro–3H–pirrolo[2,1–c][1,2,4]triazol–5–carboxilato de metilo (enantiómero)

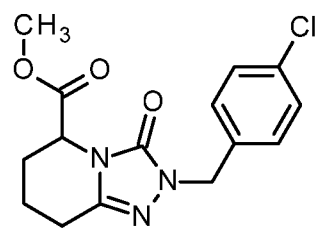


(5S)–3–oxo–2,5,6,7–tetrahidro–3H–pirrolo[2,1–c][1,2,4]triazol–5–carboxilato de metilo (enantiómero) (150 mg, 819 µmol) se cargó inicialmente en acetonitrilo (7,0 ml). Después de agitar durante 5 min, se añadieron carbonato de cesio (294 mg, 901 µmol) y 4–(bromometil)–2–cloropiridina (178 mg, 860 µmol, CAS 83004–15–3). Después de agitar durante la noche, la mezcla de reacción se mezcló a temperatura ambiente con agua y acetato de etilo. La fase orgánica se removió y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 250 mg (99% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 0,78 min; MS (ESIpos): m /z = 309 $[M+H]^+$

Intermediario 54

(5RS)–2–(4–clorobencil)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de metilo (racemato)

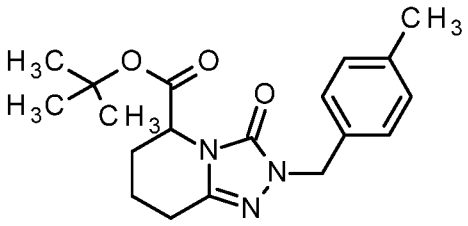


(2RS)–6–[(ter–butoxicarbonil)hidrazono]piperidin–2–carboxilato de metilo (racemato) (2,20 g, 7,21 mmol) en DMF (15 ml) se agitó a 150 °C durante la noche. La mezcla de reacción (rendimiento teórico: 1,42 g) se dividió en alícuotas y luego se usó directamente. A la solución de una alícuota del producto crudo (5RS)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de metilo (racemato) (calculado como 473 mg, 2,40 mmol) en 5 ml de DMF se añadieron carbonato de cesio (1,17 g, 3,60 mmol) y 1–(bromometil)–4–clorobenceno (518 mg, 2,52 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A continuación, más 1–(bromometil)–4–clorobenceno se añadió (493 mg, 2,40 mmol) y la mezcla se agitó a 50 °C durante la noche. Para la elaboración, se añadió agua, la mezcla se extrajo dos veces con 15 ml cada vez de acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se lavaron once con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se separó en 2 porciones por HPLC preparativa (columna: Chromatorex, 125x40 mm 10 µm. Tasa de flujo: 50 ml/min. Gradiente (A = agua + 0,1% de ácido fórmico, B = acetonitrilo): 0 min 10% de B, 5 min 10% de B, 27 min 98% de B, 35 min 98% de B, 35,01 min 10% de B, 38 min 10% de B. Tiempo de corrida por separación 38 min. Detección: 210 nm). La concentración de las fracciones de producto dio 80 mg (96% de pureza, 9,6% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,78 min; MS (ESIpos): m /z = 388 $[M+H]^+$

Intermediario 55

(5RS)–2–(4–metilbencil)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo (enantiómero 1)

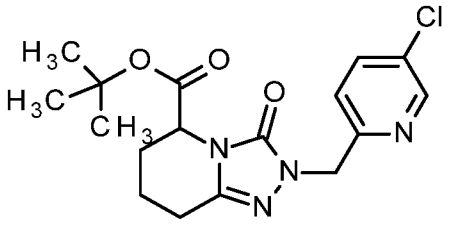


(5RS)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo (enantiómero 2) (1,77 g, 7,38 mmol) se cargó inicialmente en acetonitrilo (71 ml). Carbonato de cesio (2,40 g, 7,38 mmol) y 1–(bromometil)–4–metilbenceno (1,37 g, 7,38 mmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar durante la noche, la mezcla de reacción se mezcló a temperatura ambiente con agua y acetato de etilo. La fase orgánica se removió y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de magnesio y se filtraron y el filtrado se concentró. Se obtuvieron 2,65 g (> 100% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,97 min; MS (ESIpos): m /z = 343 $[M+H]^+$

Intermediario 56

(5RS)–2–[(5–cloropiridin–2–il)metil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo (racemato)



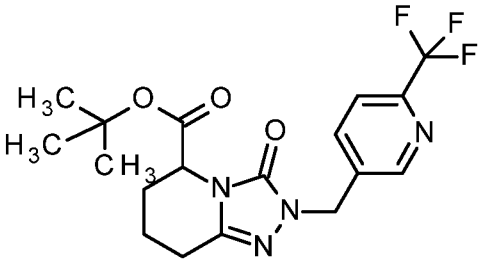
(5RS)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo (racemato) (300 mg, 1,25 mmol) se cargó inicialmente en acetonitrilo (6,0 ml). Carbonato de cesio (613 mg, 1,88 mmol) y 2–(bromometil)–5–cloropiridina (272 mg, 1,32 mmol, CAS 605681–01–4) se añadieron posteriormente. Después de agitar durante la noche, la mezcla de reacción se mezcló a temperatura ambiente con agua y acetato de etilo. La fase orgánica se removió y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 306 mg (65% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,61 min; MS (ESIpos): m /z = 365 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (600 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,410 (16,00), 2,078 (0,62), 2,085 (0,56), 2,637 (0,42), 4,453 (0,46), 4,459 (0,48), 4,463 (0,58), 4,469 (0,43), 4,932 (1,44), 4,947 (1,43), 7,232 (0,89), 7,246 (0,91), 7,928 (0,56), 7,932 (0,56), 7,942 (0,53), 7,946 (0,52), 8,578 (0,90), 8,582 (0,88).

Intermediario 57

(5RS)–3–oxo–2–{[6–(trifluorometil)piridin–3–il]metil}–2,3,5,6,7,8–hexahidro–[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo (racemato)



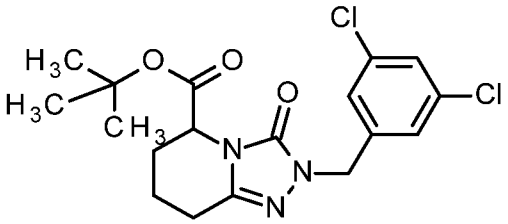
(5RS)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo (racemato) (300 mg, 1,25 mmol) se cargó inicialmente en acetonitrilo (6,0 ml). Carbonato de cesio (613 mg, 1,88 mmol) y 5–(bromometil)–2–(trifluorometil)piridina (316 mg, 1,32 mmol, CAS 108274–33–5) se añadieron posteriormente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 48 h, la mezcla de reacción se mezcló con agua y acetato de etilo. La fase orgánica se removió y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. El residuo se suspendió en éter dietílico y los sólidos se filtraron y se secaron a presión reducida. 345 mg (66% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,92 min; MS (ESIpos): m /z = 399 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,383 (16,00), 1,404 (0,51), 2,069 (0,60), 2,081 (0,48), 4,457 (0,62), 5,036 (2,03), 7,923 (1,20), 7,933 (0,73), 7,937 (0,70), 8,665 (0,72).

Intermediario 58

(5RS)–2–(3,5–diclorobencil)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo (racemato)

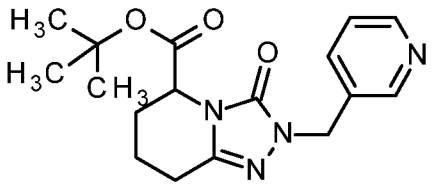


(5RS)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo (racemato) (300 mg, 1,25 mmol) se cargó inicialmente en acetonitrilo (6,0 ml). Carbonato de cesio (613 mg, 1,88 mmol) y 1–(bromometil)–3,5–diclorobenceno (316 mg, 1,32 mmol, CAS 7778–01–0) se añadieron posteriormente. Después de agitar durante la noche, la mezcla de reacción se mezcló a temperatura ambiente con agua y acetato de etilo. La fase orgánica se removió y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. Se obtuvieron 445 mg (82% de pureza, 89% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 2,12 min; MS (ESIpos): m /z = 342 $[M+H]^+$

Intermediario 59

(5RS)–3–oxo–2–(piridin–3–ilmetil)–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo (racemato)



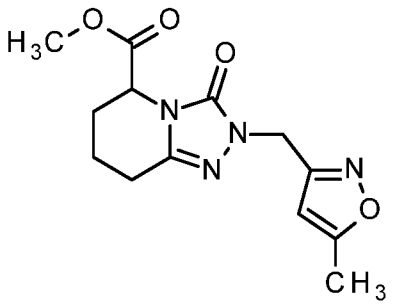
(5RS)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo (racemato) (300 mg, 1,25 mmol) se cargó inicialmente en acetonitrilo (6,0 ml). Carbonato de cesio (1,02 g, 3,13 mmol) y bromhidrato de 3–(bromometil)piridina (333 mg, 1,32 mmol, CAS 4916–55–6) se añadieron posteriormente. Después de agitar durante la noche, la mezcla de reacción se mezcló a temperatura ambiente con agua y acetato de etilo. La fase orgánica se removió y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. Se obtuvieron 366 mg (88% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,58 min; MS (ESIpos): m /z = 331 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,390 (16,00), 1,405 (12,47), 2,037 (0,58), 2,050 (0,73), 2,060 (0,77), 2,070 (0,65), 2,523 (0,58), 2,617 (0,41), 2,627 (0,42), 4,348 (0,50), 4,444 (0,59), 4,526 (0,81), 4,896 (1,69), 7,359 (0,43), 7,371 (0,43), 7,378 (0,45), 7,391 (0,45), 7,642 (0,49), 7,661 (0,42), 8,483 (0,82), 8,500 (0,55), 8,504 (0,55), 8,513 (0,52).

Intermediario 60

(5RS)–2–[(5–metil–1,2–oxazol–3–il)metil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de metilo (racemato)



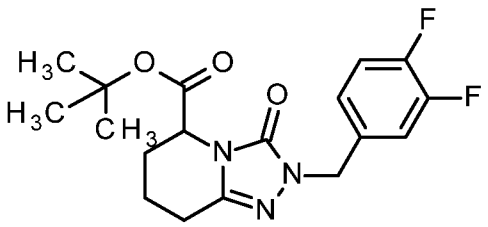
(5RS)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de metilo (racemato) (50,0 mg, 254 µmol) se cargó inicialmente en acetonitrilo (3,6 ml). Carbonato de cesio (124 mg, 380 µmol) y 3–(bromometil)–5–metil–1,2–oxazol (46,9 mg, 266 µmol, CAS 130628–75–0) se añadieron posteriormente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 24 h, la mezcla de reacción se mezcló con agua y acetato de etilo. La fase orgánica se removió y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. Se obtuvieron 58,0 mg (93% de pureza, 73% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 0,78 min; MS (ESIpos): m /z = 293 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,008 (0,58), 0,008 (0,51), 1,527 (0,40), 1,532 (0,40), 1,540 (0,42), 1,798 (0,45), 1,806 (0,50), 1,820 (0,43), 2,055 (0,46), 2,072 (3,66), 2,084 (0,69), 2,092 (0,58), 2,100 (0,46), 2,108 (0,53), 2,113 (0,51), 2,120 (0,49), 2,129 (0,51), 2,136 (0,47), 2,206 (1,02), 2,376 (10,50), 2,518 (0,88), 2,560 (0,90), 2,575 (0,76), 2,587 (0,75), 2,601 (0,66), 2,624 (0,60), 2,636 (1,04), 2,648 (0,59), 2,678 (0,48), 3,687 (1,59), 3,703 (16,00), 4,591 (0,92), 4,600 (1,03), 4,607 (1,24), 4,616 (0,92), 4,854 (7,94), 4,981 (0,43), 6,065 (2,10).

Intermediario 61

(5RS)–2–(3,4–difluorobencil)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo (racemato)

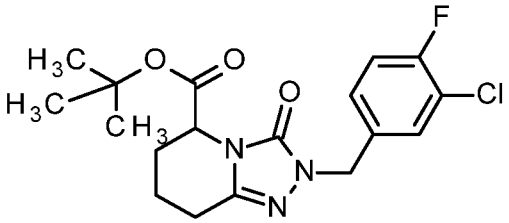


(5RS)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo (racemato) (300 mg, 1,25 mmol) se cargó inicialmente en acetonitrilo (10 ml). Carbonato de cesio (429 mg, 1,32 mmol) y 4–(bromometil)–1,2–difluorobenceno (273 mg, 1,32 mmol, CAS 85118–01–0) se añadieron posteriormente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y a 90 °C durante una hora. Agua y acetato de etilo luego se añadieron a la mezcla de reacción. La fase orgánica se removió y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. Se obtuvieron 455 mg (99% de la teoría) del compuesto del título.

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,008 (0,57), 0,008 (0,51), 1,393 (16,00), 1,404 (3,82), 1,908 (1,06), 1,988 (0,61), 2,064 (0,60), 2,074 (0,56), 2,523 (0,73), 4,433 (0,44), 4,443 (0,41), 4,448 (0,56), 4,699 (0,90), 4,847 (1,99), 7,400 (0,49), 7,428 (0,45).

Intermediario 62

(5RS)–2–(3–cloro–4–fluorobencil)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo (racemato)

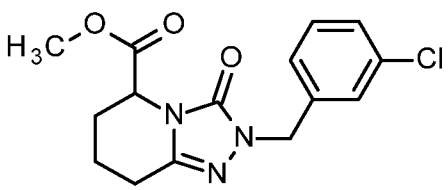


(5RS)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo (racemato) (311 mg, 1,30 mmol) se cargó inicialmente en acetonitrilo (10 ml). Carbonato de cesio (445 mg, 1,36 mmol) y 4–(bromometil)–2–cloro–1–fluorobenceno (305 mg, 1,36 mmol, CAS 192702–01–5) se añadieron posteriormente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y a 90 °C durante una hora. Agua y acetato de etilo luego se añadieron a la mezcla de reacción. La fase orgánica se removió y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. Se obtuvieron 491 mg (90% de pureza, 89% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 1,32 min; MS (ESIpos): m /z = 326 $[M–tBu+H]^+$

Intermediario 63

(5RS)–2–(3–clorobencil)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de metilo (racemato)



(5RS)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de metilo (racemato) (50,0 mg, 254 µmol) se cargó inicialmente en acetonitrilo (3,6 ml). Carbonato de cesio (124 mg, 380 µmol) y 1–(bromometil)–3–clorobenceno (54,7 mg, 266 µmol, CAS 766–80–3) se añadieron posteriormente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 24 h, la mezcla de reacción se mezcló con agua, ácido clorhídrico acuoso 1 N y acetato de etilo. La fase orgánica se removió y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm;

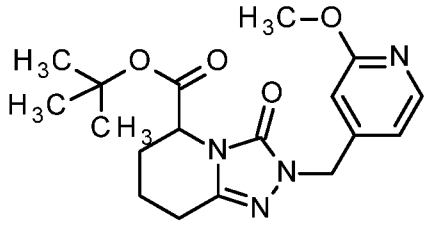
eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 66,0 mg (81% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,82 min; MS (ESIpos): m /z = 322 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,008 (1,42), 0,008 (1,25), 1,526 (0,41), 1,532 (0,41), 1,802 (0,49), 1,811 (0,51), 1,825 (0,45), 1,836 (0,42), 2,065 (0,46), 2,075 (0,77), 2,088 (0,74), 2,095 (0,70), 2,102 (0,56), 2,110 (0,46), 2,118 (0,54), 2,130 (0,51), 2,139 (0,53), 2,146 (0,50), 2,523 (1,49), 2,564 (1,03), 2,579 (0,83), 2,591 (0,83), 2,605 (0,68), 2,631 (0,63), 2,642 (1,16), 2,654 (0,67), 2,673 (0,53), 2,684 (0,51), 3,708 (16,00), 4,615 (1,04), 4,625 (1,16), 4,631 (1,33), 4,640 (1,01), 4,863 (5,05), 7,190 (1,12), 7,208 (1,43), 7,282 (1,86), 7,343 (0,46), 7,359 (1,33), 7,364 (2,10), 7,369 (2,85), 7,387 (1,85), 7,407 (0,62).

Intermediario 64

(5RS)–2–[(2–metoxipiridin–4–il)metil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo (racemato)

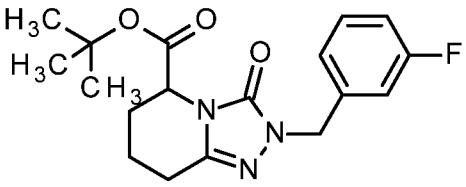


(5RS)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo (racemato) (357 mg, 1,49 mmol) se cargó inicialmente en acetonitrilo (10 ml). Carbonato de cesio (510 mg, 1,57 mmol) y 4–(bromometil)–2–metoxipiridina (381 mg, 83% de pureza, 1,57 mmol, CAS 120277–15–8) se añadieron posteriormente. Después de agitar durante la noche, la mezcla de reacción se mezcló a temperatura ambiente con agua, ácido clorhídrico acuoso 1 N y acetato de etilo. La fase orgánica se removió y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_18, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 144 mg (27% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,52 min; MS (ESIpos): m /z = 361 $[M+H]^+$

Intermediario 65

(5RS)–2–(3–fluorobencil)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo de metilo (racemato)



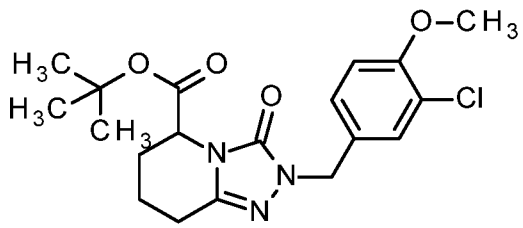
(5RS)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo (racemato) (300 mg, 1,25 mmol) se cargó inicialmente en acetonitrilo (10 ml). Carbonato de cesio (429 mg, 1,32 mmol) y 1–(bromometil)–3–fluorobenceno (249 mg, 1,32 mmol, CAS 456–41–7) se añadieron posteriormente. Después de agitar durante la noche, la mezcla de reacción se mezcló a temperatura ambiente con agua, ácido clorhídrico acuoso 1 N y acetato de etilo. La fase orgánica se removió y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_18, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 297 mg (68% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 1,23 min; MS (ESIpos): m /z = 291 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,008 (1,11), 0,008 (0,97), 1,397 (16,00), 2,067 (0,49), 2,077 (0,52), 2,518 (1,08), 2,523 (0,83), 4,451 (0,57), 4,865 (1,75), 4,872 (1,37), 7,078 (0,48), 7,097 (0,65), 7,380 (0,40), 7,396 (0,42).

Intermediario 66

(5RS)–2–(3–cloro–4–metoxibencil)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo (racemato)

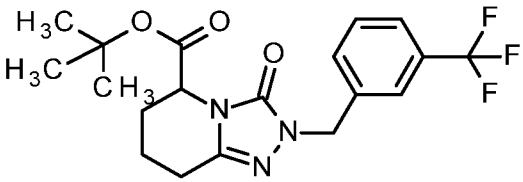


(5RS)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo (racemato) (300 mg, 1,25 mmol) se cargó inicialmente en acetonitrilo (6,0 ml). Carbonato de cesio (613 mg, 1,88 mmol) y 4–(bromometil)–2–cloro–1–metoxibenceno (314 mg, 99% de pureza, 1,32 mmol, CAS 320407–92–9) se añadieron posteriormente. Después de agitar durante la noche, la mezcla de reacción se mezcló a temperatura ambiente con agua y acetato de etilo. La fase orgánica se removió y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 365 mg (74% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,96 min; MS (ESIpos): m /z = 393 $[M]^+$

Intermediario 67

(5RS)–3–oxo–2–[3–(trifluorometil)bencil]–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo (racemato)

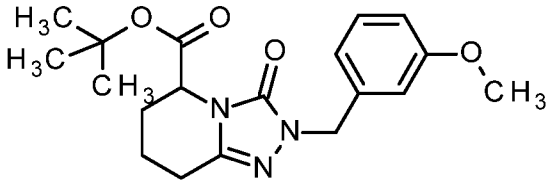


(5RS)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo (racemato) (300 mg, 1,25 mmol) se cargó inicialmente en acetonitrilo (6,0 ml). Carbonato de cesio (613 mg, 1,88 mmol) y 1–(bromometil)–3–(trifluorometil)benceno (315 mg, 1,32 mmol, CAS 402–23–3) se añadieron posteriormente. Después de agitar durante la noche, la mezcla de reacción se mezcló a temperatura ambiente con agua y acetato de etilo. La fase orgánica se removió y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. El residuo se suspendió en éter dietílico y los sólidos se filtraron y se secaron a presión reducida. Se obtuvieron 388 mg (75% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 1,35 min; MS (ESIpos): m /z = 342 $[M+H]^+$

Intermediario 68

(5RS)–2–(3–metoxibencil)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo (racemato)



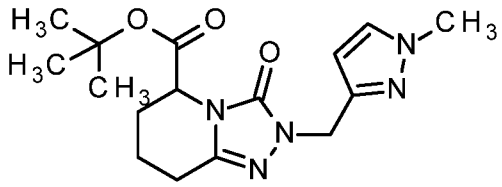
(5RS)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo (racemato) (300 mg, 1,25 mmol) se cargó inicialmente en acetonitrilo (6,0 ml). Carbonato de cesio (613 mg, 1,88 mmol) y 1–(bromometil)–3–metoxibenceno (265 mg, 1,32 mmol, CAS 874–98–6) se añadieron posteriormente. Después de agitar durante la noche, la mezcla de reacción se mezcló a temperatura ambiente con agua y acetato de etilo. La fase orgánica se removió y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró.

El residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_18, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 340 mg (94% de pureza, 71% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,91 min; MS (ESIpos): m /z = 360 $[M+H]^+$

Intermediario 69

(5RS)–2–[(1–metil–1H–pirazol–3–il)metil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo (racemato)

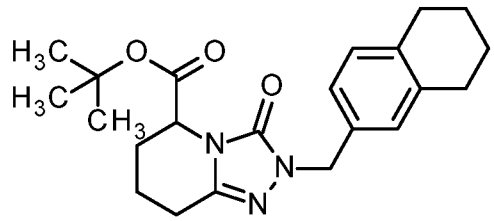


(5RS)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo (racemato) (145 mg, 606 µmol) se cargó inicialmente en acetonitrilo (6,0 ml). Carbonato de cesio (207 mg, 636 µmol) y 3–(bromometil)–1–metil–1H–pirazol (106 mg, 606 µmol, CAS 102846–13–9) se añadieron posteriormente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego a 70 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y agua y acetato de etilo se añadieron. La fase orgánica se removió y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_18, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 150 mg (74% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 0,97 min; MS (ESIpos): m /z = 278 $[M-tBu+H]^+$

Intermediario 70

(5RS)–3–oxo–2–(5,6,7,8–tetrahidronaftalen–2–ilmetil)–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo (racemato)

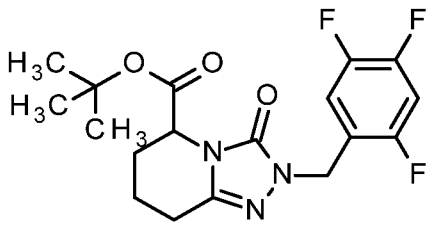


(5RS)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo (racemato) (400 mg, 1,67 mmol) se cargó inicialmente en acetonitrilo (10 ml). Carbonato de cesio (572 mg, 1,76 mmol) y 6–(clorometil)–1,2,3,4–tetrahidronaftaleno (317 mg, 1,76 mmol, CAS 17450–63–4) se añadieron posteriormente. Después de agitar durante la noche, la mezcla de reacción se mezcló a temperatura ambiente con agua y acetato de etilo. La fase orgánica se removió y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_18, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 280 mg (43% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 1,44 min; MS (ESIpos): m /z = 328 $[M-tBu+H]^+$

Intermediario 71

(5RS)–3–oxo–2–(2,4,5–trifluorobencil)–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo (racemato)

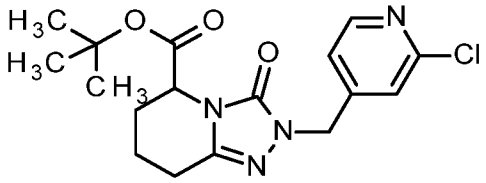


(5RS)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo (racemato) (400 mg, 1,67 mmol) se cargó inicialmente en acetonitrilo (10 ml). Carbonato de cesio (572 mg, 1,76 mmol) y 1–(clorometil)–2,4,5–trifluorobenceno (317 mg, 1,76 mmol, CAS 243139–71–1) se añadieron posteriormente. Después de agitar durante la noche, la mezcla de reacción se mezcló a temperatura ambiente con agua y acetato de etilo. La fase orgánica se removió y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 390 mg (61% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 1,29 min; MS (ESIpos): m /z = 328 $[M-tBu+H]^+$

Intermediario 72

(5RS)–2–[(2–cloropiridin–4–il)metil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo (racemato)



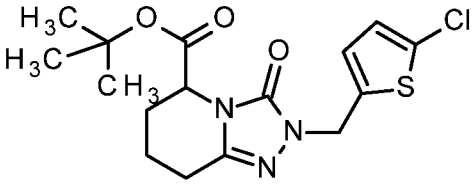
(5RS)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo (racemato) (370 mg, 1,54 mmol) se cargó inicialmente en acetonitrilo (10 ml). Carbonato de cesio (528 mg, 1,62 mmol) y 4–(bromometil)–2–cloropiridina (360 mg, 93% de pureza, 1,62 mmol, CAS 83004–15–3) se añadieron posteriormente. Después de agitar durante la noche, la mezcla de reacción se mezcló a temperatura ambiente con agua y acetato de etilo. La fase orgánica se removió y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. Se obtuvieron 490 mg (83% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,54 min; MS (ESIpos): m /z = 365 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,008 (1,57), 0,008 (1,54), 1,405 (16,00), 2,084 (0,54), 2,094 (0,44), 2,523 (0,99), 2,568 (0,41), 2,669 (0,51), 4,476 (0,54), 4,944 (1,40), 4,949 (1,35), 7,240 (0,51), 7,250 (0,53), 7,328 (0,82), 8,377 (0,75), 8,389 (0,75).

Intermediario 73

(5RS)–2–[(5–cloro–2–tienil)metil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo (racemato)



(5RS)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo (racemato) (300 mg, 1,25 mmol) se cargó inicialmente en acetonitrilo (10 ml). Carbonato de cesio (429 mg, 1,32 mmol) y 2–cloro–5–(clorometil)tiofeno (220 mg, 1,32 mmol, CAS 23784–96–5) se añadieron posteriormente. Después de agitar durante la noche, la mezcla de reacción se mezcló a temperatura ambiente con agua y acetato de etilo. La fase orgánica se removió y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con

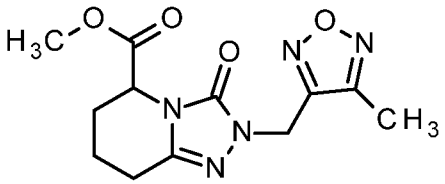
solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. Se obtuvieron 414 mg (83% de pureza, 74% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,88 min; MS (ESIpos): m /z = 313 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,175 (0,45), 1,335 (0,71), 1,384 (16,00), 1,397 (0,99), 1,988 (0,79), 2,045 (0,50), 2,057 (0,51), 4,420 (0,56), 4,950 (2,59), 4,986 (2,46), 6,922 (0,61), 6,931 (0,84), 6,976 (1,11), 6,986 (0,79), 7,011 (0,48), 7,020 (0,65), 7,079 (0,51).

Intermediario 74

(5RS)–2–[(4–metil–1,2,5–oxadiazol–3–il)metil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de metilo (racemato)

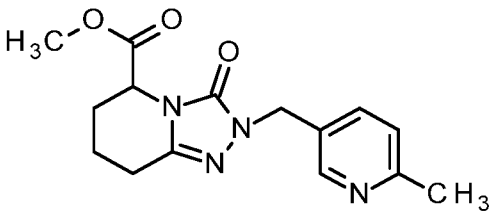


(5RS)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de metilo (racemato) (300 mg, 1,52 mmol) se cargó inicialmente en acetonitrilo (10 ml). Carbonato de cesio (545 mg, 1,67 mmol) y 3–(bromometil)–4–metil–1,2,5–oxadiazol (283 mg, 1,60 mmol, CAS 90507–32–7) se añadieron posteriormente. Después de agitar durante la noche, la mezcla de reacción se mezcló a temperatura ambiente con agua y acetato de etilo. La fase orgánica se removió y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 281 mg (63% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,06 min; MS (ESIpos): m /z = 294 $[M+H]^+$

Intermediario 75

(5RS)–2–[(6–metilpiridin–3–il)metil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de metilo (racemato)



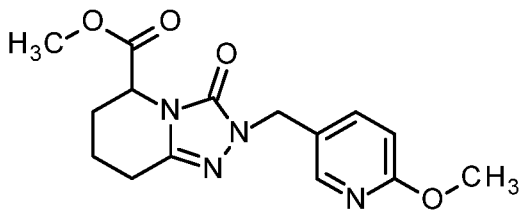
(5RS)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de metilo (racemato) (300 mg, 1,52 mmol) se cargó inicialmente en acetonitrilo (10 ml). Carbonato de cesio (1,24 g, 3,80 mmol) y clorhidrato de 5–(clorometil)–2–metilpiridina (298 mg, 1,67 mmol, CAS 106651–81–4) se añadieron posteriormente. Después de agitar durante la noche, la mezcla de reacción se mezcló a temperatura ambiente con agua, ácido clorhídrico acuoso 1 N y acetato de etilo. La fase orgánica se removió y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 236 mg (51% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,26 min; MS (ESIpos): m /z = 303 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,008 (0,57), 0,008 (0,57), 1,511 (0,41), 1,517 (0,41), 1,525 (0,42), 1,787 (0,49), 1,798 (0,53), 1,812 (0,45), 1,822 (0,42), 2,051 (0,47), 2,061 (0,80), 2,073 (3,59), 2,086 (0,68), 2,095 (0,50), 2,103 (0,56), 2,107 (0,49), 2,115 (0,52), 2,123 (0,54), 2,131 (0,51), 2,439 (12,07), 2,523 (0,56), 2,557 (0,88), 2,569 (0,86), 2,583 (0,68), 2,609 (0,63), 2,621 (1,16), 2,633 (0,65), 2,663 (0,57), 3,700 (16,00), 4,594 (1,02), 4,603 (1,12), 4,610 (1,31), 4,619 (1,00), 4,835 (5,24), 7,216 (1,67), 7,236 (1,95), 7,506 (1,19), 7,512 (1,20), 7,526 (1,07), 7,532 (1,07), 8,337 (1,47), 8,342 (1,45).

Intermediario 76

(5RS)–2–[(6–metoxipiridin–3–il)metil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de metilo (racemato)



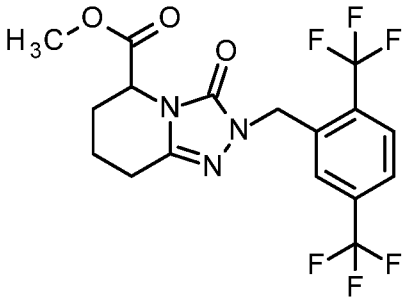
(5RS)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de metilo (racemato) (300 mg, 1,52 mmol) se cargó inicialmente en acetonitrilo (10 ml). Carbonato de cesio (1,24 g, 3,80 mmol) y clorhidrato de 5–(clorometil)–2–metoxipiridina (325 mg, 1,67 mmol, CAS 120276–36–0) se añadieron posteriormente. Después de agitar durante la noche, la mezcla de reacción se mezcló a temperatura ambiente con agua, ácido clorhídrico acuoso 1 N y acetato de etilo. La fase orgánica se removió y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_18, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 206 mg (42% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,61 min; MS (ESIpos): m /z = 319 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,008 (1,39), 0,008 (1,28), 1,795 (0,43), 2,073 (5,67), 2,091 (0,40), 2,099 (0,45), 2,111 (0,42), 2,120 (0,44), 2,127 (0,41), 2,523 (0,87), 2,568 (0,68), 2,582 (0,55), 2,608 (0,50), 2,620 (0,92), 2,631 (0,52), 2,662 (0,50), 3,698 (13,67), 3,828 (16,00), 3,851 (0,46), 4,585 (0,90), 4,594 (0,95), 4,600 (1,13), 4,610 (0,82), 4,794 (5,64), 6,793 (1,69), 6,815 (1,80), 7,560 (1,13), 7,566 (1,15), 7,582 (1,09), 7,588 (1,11), 8,066 (1,53), 8,071 (1,49).

Intermediario 77

(5RS)–2–[2,5–bis(trifluorometil)bencil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de metilo (racemato)



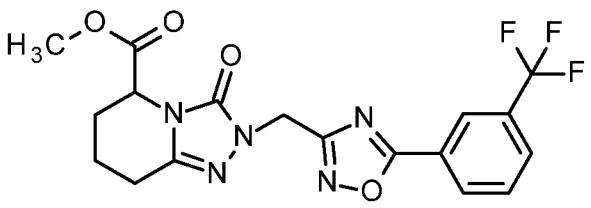
(5RS)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de metilo (racemato) (300 mg, 1,52 mmol) se cargó inicialmente en acetonitrilo (10 ml). Carbonato de cesio (1,24 g, 3,80 mmol) y 2–(bromometil)–1,4–bis(trifluorometil)benceno (514 mg, 1,67 mmol, CAS 302911–98–4) se añadieron posteriormente. Después de agitar durante la noche, la mezcla de reacción se mezcló a temperatura ambiente con agua, ácido clorhídrico acuoso 1 N y acetato de etilo. La fase orgánica se removió y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. Se obtuvieron 649 mg (95% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 1,00 min; MS (ESIpos): m /z = 424 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,008 (0,90), 0,008 (0,79), 1,157 (0,56), 1,175 (1,14), 1,193 (0,59), 1,539 (0,40), 1,815 (0,51), 1,825 (0,49), 1,839 (0,42), 1,850 (0,43), 1,988 (2,13), 2,073 (0,47), 2,091 (0,47), 2,103 (0,89), 2,111 (1,07), 2,134 (0,56), 2,147 (0,48), 2,155 (0,51), 2,163 (0,47), 2,576 (0,89), 2,591 (0,71), 2,603 (0,74), 2,617 (0,61), 2,649 (0,57), 2,660 (1,10), 2,671 (0,76), 2,702 (0,47), 3,702 (16,00), 4,021 (0,51), 4,038 (0,50), 4,660 (1,05), 4,669 (1,11), 4,675 (1,37), 4,684 (1,00), 5,056 (0,60), 5,097 (1,96), 5,130 (2,04), 5,171 (0,61), 7,632 (2,12), 7,934 (0,89), 7,953 (1,38), 8,025 (1,90), 8,045 (1,28).

Intermediario 78

(5RS)–3–oxo–2–({5–[3–(trifluorometil)fenil]–1,2,4–oxadiazol–3–il}metil)–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de metilo (racemato)



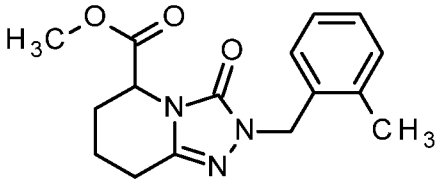
(5RS)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de metilo (racemato) (300 mg, 1,52 mmol) se cargó inicialmente en acetonitrilo (10 ml). Carbonato de cesio (1,24 g, 3,80 mmol) y 3–(clorometil)–5–[3–(trifluorometil)fenil]–1,2,4–oxadiazol (439 mg, 1,67 mmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar durante la noche, la mezcla de reacción se mezcló a temperatura ambiente con agua, ácido clorhídrico acuoso 1 N y acetato de etilo. La fase orgánica se removió y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. Se obtuvieron 642 mg (90% de pureza, 90% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,68 min; MS (ESIpos): m /z = 424 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,008 (0,48), 0,008 (0,43), 1,158 (0,79), 1,175 (1,64), 1,193 (0,83), 1,530 (0,40), 1,563 (0,43), 1,802 (0,50), 1,814 (0,55), 1,828 (0,47), 1,989 (3,08), 2,067 (0,47), 2,077 (0,73), 2,090 (0,67), 2,105 (0,47), 2,113 (0,50), 2,121 (0,46), 2,129 (0,54), 2,141 (0,53), 2,149 (0,56), 2,157 (0,53), 2,577 (0,87), 2,592 (0,78), 2,603 (0,82), 2,617 (0,63), 2,640 (0,62), 2,652 (1,20), 2,665 (0,72), 2,695 (0,51), 3,311 (16,00), 3,701 (0,48), 4,021 (0,74), 4,039 (0,71), 4,632 (1,16), 4,641 (1,31), 4,647 (1,53), 4,657 (1,11), 5,001 (2,12), 5,074 (0,77), 5,115 (4,74), 5,128 (4,74), 5,168 (0,79), 7,878 (0,89), 7,897 (2,02), 7,917 (1,26), 8,101 (1,45), 8,120 (1,38), 8,334 (2,40), 8,391 (1,51), 8,410 (1,42).

Intermediario 79

(5RS)–2–(2–metilbencil)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de metilo (racemato)

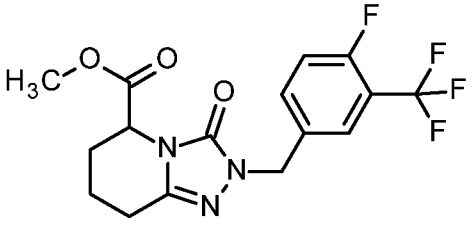


(5RS)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de metilo (racemato) (200 mg, 1,01 mmol) se cargó inicialmente en acetonitrilo (10 ml). Carbonato de cesio (364 mg, 1,12 mmol) y 1–(bromometil)–2–metilbenceno (197 mg, 1,06 mmol, CAS 89–92–9) se añadieron posteriormente. Después de agitar durante la noche, la mezcla de reacción se mezcló a temperatura ambiente con agua y acetato de etilo. La fase orgánica se removió y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 196 mg (93% de pureza, 60% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 1,04 min; MS (ESIpos): m /z = 302 $[M+H]^+$

Intermediario 80

(5RS)–2–[4–fluoro–3–(trifluorometil)bencil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de metilo (racemato)

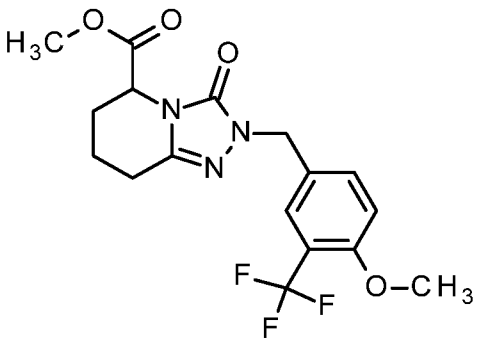


(5RS)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de metilo (racemato) (300 mg, 1,52 mmol) se cargó inicialmente en acetonitrilo (10 ml). Carbonato de cesio (1,24 g, 3,80 mmol) y 4–(bromometil)–1–fluoro–2–(trifluorometil)benceno (430 mg, 1,67 mmol, CAS 184970–26–1) se añadieron posteriormente. Después de agitar durante la noche, la mezcla de reacción se mezcló a temperatura ambiente con agua, ácido clorhídrico acuoso 1 N y acetato de etilo. La fase orgánica se removió y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. Se obtuvieron 569 mg (90% de pureza, 90% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,90 min; MS (ESIpos): m /z = 374 $[M+H]^+$

Intermediario 81

(5RS)–2–[4–metoxi–3–(trifluorometil)bencil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de metilo (racemato)



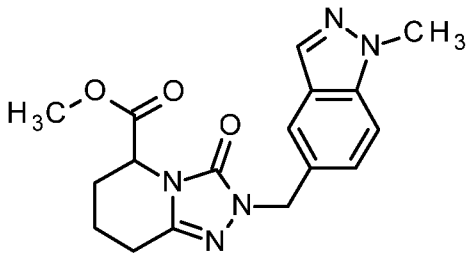
(5RS)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de metilo (racemato) (200 mg, 1,01 mmol) se cargó inicialmente en acetonitrilo (10 ml). Carbonato de cesio (347 mg, 1,06 mmol) y 4–(bromometil)–1–metoxi–2–(trifluorometil)benceno (300 mg, 1,11 mmol, CAS 261951–89–7) se añadieron posteriormente. Después de agitar durante la noche, la mezcla de reacción se mezcló a temperatura ambiente con agua y acetato de etilo. La fase orgánica se removió y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_18, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 316 mg (80% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,60 min; MS (ESIpos): m /z = 386 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,008 (0,97), 0,008 (0,99), 1,492 (0,42), 1,513 (0,43), 1,519 (0,45), 1,526 (0,45), 1,789 (0,53), 1,798 (0,55), 1,813 (0,47), 1,823 (0,45), 2,052 (0,49), 2,062 (0,82), 2,073 (0,90), 2,096 (0,50), 2,104 (0,57), 2,116 (0,52), 2,125 (0,55), 2,132 (0,51), 2,560 (0,84), 2,572 (0,84), 2,587 (0,67), 2,613 (0,64), 2,625 (1,19), 2,637 (0,68), 2,668 (0,66), 3,696 (15,68), 3,873 (16,00), 4,600 (1,06), 4,609 (1,20), 4,615 (1,38), 4,625 (1,04), 4,844 (4,92), 7,239 (1,72), 7,260 (2,01), 7,489 (1,35), 7,510 (1,41), 7,520 (2,68).

Intermediario 82

(5RS)–2–[(1–metil–1H–indazol–5–il)metil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de metilo (racemato)



(5RS)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de metilo (racemato) (200 mg, 1,01 mmol) se cargó inicialmente en acetonitrilo (10 ml). Carbonato de cesio (347 mg, 1,06 mmol) y 5–(bromometil)–1–metil–1H–indazol (251 mg, 1,11 mmol, CAS 1092961–01–7) se añadieron posteriormente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 72 h, la mezcla de reacción se mezcló con agua y acetato de etilo. La fase orgánica se

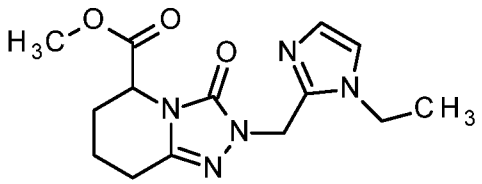
removió y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_18, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 87,0 mg (25% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,10 min; MS (ESIpos): m /z = 342 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,008 (1,77), 0,008 (1,59), 1,447 (0,66), 1,456 (0,44), 1,783 (0,44), 1,794 (0,48), 1,808 (0,41), 2,049 (0,42), 2,060 (0,69), 2,073 (0,71), 2,080 (0,63), 2,087 (0,51), 2,095 (0,41), 2,103 (0,49), 2,115 (0,45), 2,123 (0,48), 2,131 (0,44), 2,563 (0,85), 2,578 (0,63), 2,602 (0,59), 2,613 (1,08), 2,626 (0,61), 2,656 (0,49), 2,669 (0,50), 3,706 (14,99), 4,024 (16,00), 4,597 (0,97), 4,607 (1,09), 4,613 (1,27), 4,623 (0,94), 4,922 (6,84), 7,285 (1,33), 7,307 (1,37), 7,310 (1,55), 7,593 (1,89), 7,614 (3,97), 8,019 (3,08).

Intermediario 83

(5RS)–2–[(1–etil–1H–imidazol–2–il)metil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de metilo (racemato)

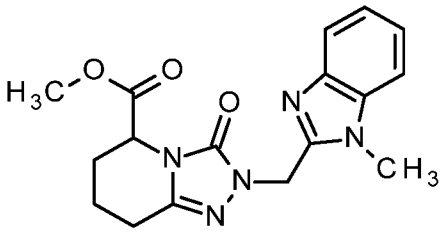


(5RS)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de metilo (racemato) (200 mg, 1,01 mmol) se cargó inicialmente en acetonitrilo (6,0 ml). Carbonato de cesio (364 mg, 1,12 mmol) y 2–(clorometil)–1–etil–1H–imidazol (154 mg, 1,06 mmol, CAS 780722–30–7) se añadieron posteriormente. Después de agitar durante la noche, la mezcla de reacción se mezcló a temperatura ambiente con agua y acetato de etilo. La fase orgánica se removió y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_18, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 54,0 mg (17% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 0,29 min; MS (ESIpos): m /z = 306 $[M+H]^+$

Intermediario 84

(5RS)–2–[(1–metil–1H–bencimidazol–2–il)metil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de metilo (racemato)

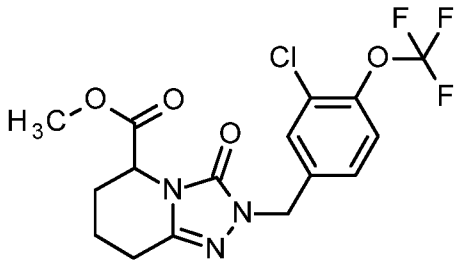


(5RS)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de metilo (racemato) (200 mg, 1,01 mmol) se cargó inicialmente en acetonitrilo (6,0 ml). Carbonato de cesio (364 mg, 1,12 mmol) y 2–(bromometil)–1–metil–1H–bencimidazol (240 mg, 1,06 mmol, CAS 136099–52–0) se añadieron posteriormente. Después de agitar durante la noche, la mezcla de reacción se mezcló a temperatura ambiente con agua y acetato de etilo. La fase orgánica se removió y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_18, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 137 mg (40% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 0,73 min; MS (ESIpos): m /z = 342 $[M+H]^+$

Intermediario 85

(5RS)–2–[3–cloro–4–(trifluorometoxi)bencil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de metilo (racemato)



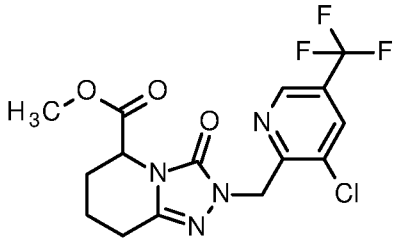
(5RS)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de metilo (racemato) (200 mg, 1,01 mmol) se cargó inicialmente en acetonitrilo (10 ml). Carbonato de cesio (347 mg, 1,06 mmol) y éter 4–(bromometil)–2–clorofenil trifluorometílico (323 mg, 1,11 mmol, CAS 261763–18–2) se añadieron posteriormente. Después de agitar durante la noche, la mezcla de reacción se mezcló a temperatura ambiente con agua y acetato de etilo. La fase orgánica se removió y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_18, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 302 mg (73% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,81 min; MS (ESIpos): m /z = 406 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,008 (0,94), 0,008 (0,87), 1,805 (0,43), 1,815 (0,45), 2,070 (0,41), 2,079 (0,69), 2,094 (0,77), 2,104 (0,63), 2,112 (0,43), 2,120 (0,49), 2,124 (0,42), 2,132 (0,44), 2,140 (0,47), 2,148 (0,44), 2,524 (0,61), 2,569 (0,83), 2,583 (0,70), 2,595 (0,73), 2,609 (0,58), 2,636 (0,54), 2,647 (1,01), 2,660 (0,61), 2,690 (0,45), 3,708 (16,00), 4,619 (0,97), 4,629 (1,06), 4,635 (1,29), 4,644 (0,95), 4,911 (5,85), 7,317 (1,07), 7,322 (1,12), 7,338 (1,27), 7,344 (1,31), 7,533 (2,04), 7,539 (1,93), 7,564 (1,23), 7,567 (1,21), 7,585 (1,04), 7,588 (1,02).

Intermediario 86

(5RS)–2–{[3–cloro–5–(trifluorometil)piridin–2–il]metil}–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de metilo (racemato)

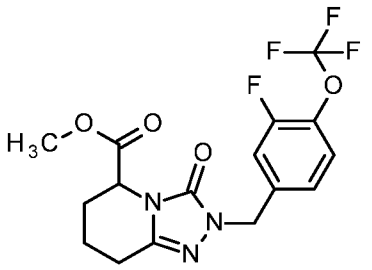


(5RS)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de metilo (racemato) (200 mg, 1,01 mmol) se cargó inicialmente en acetonitrilo (5,0 ml). Carbonato de cesio (364 mg, 1,12 mmol) y 3–cloro–2–(clorometil)–5–(trifluorometil)piridina (245 mg, 1,06 mmol, CAS 175277–52–8) se añadieron posteriormente. Después de agitar durante la noche, la mezcla de reacción se mezcló a temperatura ambiente con agua y acetato de etilo. La fase orgánica se removió y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_18, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 293 mg (74% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 1,08 min; MS (ESIpos): m /z = 391 $[M+H]^+$

Intermediario 87

(5RS)–2–[3–fluoro–4–(trifluorometoxi)bencil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de metilo (racemato)

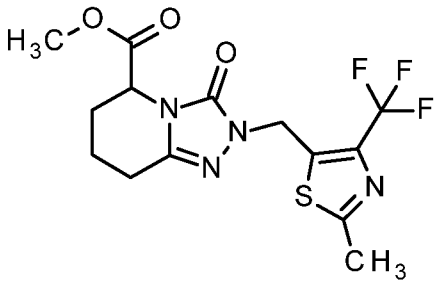


(5RS)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de metilo (racemato) (200 mg, 1,01 mmol) se cargó inicialmente en acetonitrilo (6,0 ml). Carbonato de cesio (364 mg, 1,12 mmol) y éter 4–(bromometil)–2–fluorofenil trifluorometílico (291 mg, 1,06 mmol, CAS 886499–04–3) se añadieron posteriormente. Después de agitar durante la noche, la mezcla de reacción se mezcló a temperatura ambiente con agua y acetato de etilo. La fase orgánica se removió y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_18, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 263 mg (66% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 1,22 min; MS (ESIpos): m /z = 390 $[M+H]^+$

Intermediario 88

(5RS)–2–{[2–metil–4–(trifluorometil)–1,3–tiazol–5–il]metil}–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de metilo (racemato)



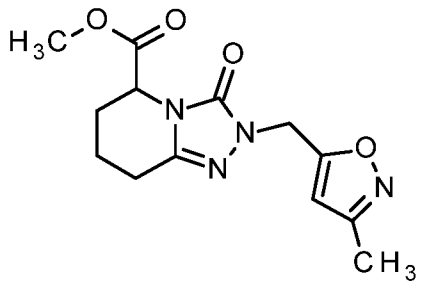
(5RS)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de metilo (racemato) (200 mg, 1,01 mmol) se cargó inicialmente en acetonitrilo (10 ml). Carbonato de cesio (347 mg, 1,06 mmol) y 5–(bromometil)–2–metil–4–(trifluorometil)–1,3–tiazol (290 mg, 1,11 mmol, CAS 1000339–73–0) se añadieron posteriormente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 72 h, la mezcla de reacción se mezcló con agua y acetato de etilo. La fase orgánica se removió y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. Se obtuvieron 384 mg (99% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,33 min; MS (ESIpos): m /z = 377 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,008 (1,01), 0,008 (1,10), 1,157 (1,51), 1,175 (3,06), 1,193 (1,55), 1,793 (0,43), 1,804 (0,48), 1,818 (0,41), 1,988 (5,82), 2,051 (0,42), 2,062 (0,77), 2,073 (0,86), 2,086 (0,67), 2,094 (0,45), 2,102 (0,51), 2,114 (0,46), 2,122 (0,50), 2,130 (0,46), 2,524 (0,72), 2,568 (0,84), 2,583 (0,72), 2,594 (0,74), 2,608 (0,61), 2,639 (1,12), 2,651 (15,16), 2,668 (1,55), 2,679 (0,51), 2,687 (0,68), 3,697 (16,00), 4,003 (0,46), 4,021 (1,39), 4,038 (1,38), 4,056 (0,46), 4,594 (1,02), 4,603 (1,12), 4,609 (1,32), 4,619 (0,98), 5,171 (4,60).

Intermediario 89

(5RS)–2–[(3–metil–1,2–oxazol–5–il)metil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de metilo (racemato)



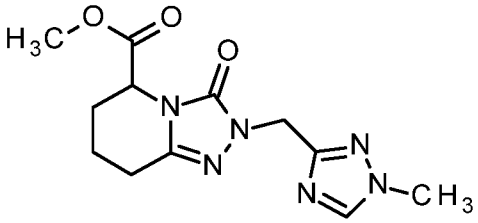
(5RS)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de metilo (racemato) (200 mg, 1,01 mmol) se cargó inicialmente en acetonitrilo (10 ml). Carbonato de cesio (347 mg, 1,06 mmol) y 5–(bromometil)–3–metil–1,2–oxazol (196 mg, 1,11 mmol, CAS 36958–61–9) se añadieron posteriormente. Después de agitar durante la noche, la mezcla de reacción se mezcló a temperatura ambiente con agua y acetato de etilo. La fase orgánica se removió y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. Se obtuvieron 259 mg (86% de pureza, 75% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 0,94 min; MS (ESIpos): m /z = 293 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,008 (0,44), 1,174 (0,64), 1,510 (0,40), 1,531 (0,43), 1,536 (0,43), 1,544 (0,42), 1,798 (0,49), 1,809 (0,54), 1,824 (0,47), 1,988 (1,18), 2,042 (0,41), 2,055 (0,52), 2,065 (0,75), 2,071 (0,80), 2,078 (0,73), 2,087 (0,86), 2,096 (0,58), 2,104 (0,53), 2,112 (0,61), 2,117 (0,52), 2,124 (0,64), 2,133 (0,58), 2,141 (0,55), 2,205 (15,12), 2,218 (2,90), 2,518 (0,41), 2,524 (0,52), 2,567 (0,86), 2,581 (0,78), 2,593 (0,80), 2,607 (0,67), 2,629 (0,63), 2,641 (1,15), 2,653 (0,66), 2,683 (0,47), 3,687 (1,47), 3,691 (0,75), 3,703 (16,00), 4,596 (1,03), 4,606 (1,14), 4,612 (1,28), 4,622 (0,98), 4,773 (1,74), 4,981 (6,40), 6,237 (3,04), 6,458 (0,50).

Intermediario 90

(5RS)–2–[(1–metil–1H–1,2,4–triazol–3–il)metil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de metilo (racemato)

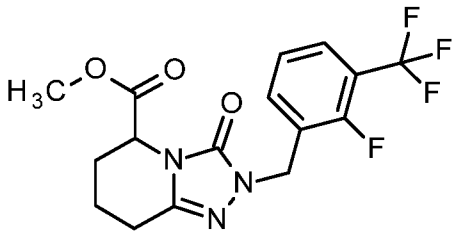


(5RS)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de metilo (racemato) (200 mg, 1,01 mmol) se cargó inicialmente en acetonitrilo (11 ml). Carbonato de cesio (793 mg, 2,43 mmol) y clorhidrato de 3–(clorometil)–1–metil–1H–1,2,4–triazol (187 mg, 1,11 mmol, CAS 135206–76–7) se añadieron posteriormente. Después de agitar durante la noche, la mezcla de reacción se mezcló a temperatura ambiente con agua y acetato de etilo. La fase orgánica se removió y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 178 mg (74% de pureza, 44% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 0,61 min; MS (ESIpos): m /z = 293 $[M+H]^+$

Intermediario 91

(5RS)–2–[2–fluoro–3–(trifluorometil)bencil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de metilo (racemato)

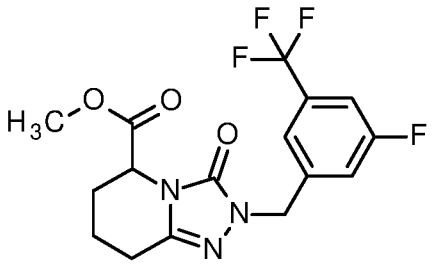


(5RS)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de metilo (racemato) (200 mg, 1,01 mmol) se cargó inicialmente en acetonitrilo (5,0 ml). Carbonato de cesio (364 mg, 1,12 mmol) y 1–(bromometil)–2–fluoro–3–(trifluorometil)benceno (274 mg, 1,06 mmol, CAS 184970–25–0) se añadieron después de agitar durante 5 min. Después de agitar durante la noche, la mezcla de reacción se mezcló a temperatura ambiente con agua y acetato de etilo. La fase orgánica se removió y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 184 mg (49% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 1,16 min; MS (ESIpos): m /z = 374 $[M+H]^+$

Intermediario 92

(5RS)–2–[3–fluoro–5–(trifluorometil)bencil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de metilo (racemato)

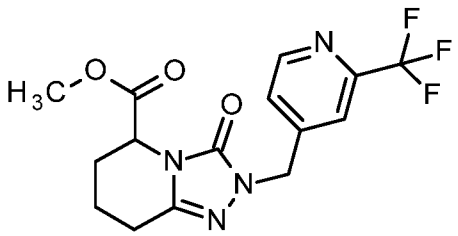


(5RS)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de metilo (racemato) (200 mg, 1,01 mmol) se cargó inicialmente en acetonitrilo (5,0 ml). Carbonato de cesio (364 mg, 1,12 mmol) y 1–(bromometil)–3–fluoro–5–(trifluorometil)benceno (274 mg, 1,06 mmol, CAS 239087–09–3) se añadieron después de agitar durante 5 min. Después de agitar durante la noche, la mezcla de reacción se mezcló a temperatura ambiente con agua y acetato de etilo. La fase orgánica se removió y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 154 mg (41% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 1,19 min; MS (ESIpos): m /z = 374 $[M+H]^+$

Intermediario 93

(5RS)–3–oxo–2–{[2–(trifluorometil)piridin–4–il]metil}–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de metilo (enantiómero 1)



(5RS)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de metilo (enantiómero 2) (200 mg, 1,01 mmol) se cargó inicialmente en acetonitrilo (5,0 ml). Carbonato de cesio (364 mg, 1,12 mmol) y clorhidrato de 4–

(clorometil)–2–(trifluorometil)piridina (247 mg, 1,06 mmol) se añadieron después de agitar durante 5 min. Después de agitar durante la noche, la mezcla de reacción se mezcló a temperatura ambiente con agua y acetato de etilo. La fase orgánica se removió y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_18, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 279 mg (77% de la teoría) del compuesto del título.

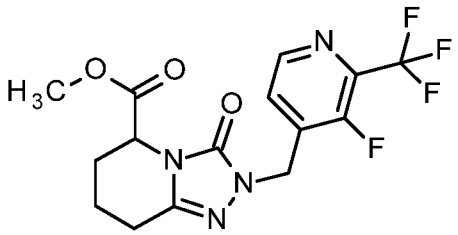
LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,71 min; MS (ESIpos): m /z = 357 $[M+H]^+$

La configuración (5S) fue asignada sobre la base de la elucidación de la estructura cristalina para el Ejemplo 26, 108, 113, 157, 237, 358 y 454.

(5S)–3–oxo–2–{[2–(trifluorometil)piridin–4–il]metil}–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de metilo

Intermediario 94

(5RS)–2–{[3–fluoro–2–(trifluorometil)piridin–4–il]metil}–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de metilo (enantiómero 1)



(5RS)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de metilo (enantiómero 2) (200 mg, 1,01 mmol) se cargó inicialmente en acetonitrilo (5,0 ml). Carbonato de cesio (364 mg, 1,12 mmol) y clorhidrato de 4–(clorometil)–3–fluoro–2–(trifluorometil)piridina (266 mg, 1,06 mmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar durante la noche, la mezcla de reacción se mezcló otra vez con carbonato de cesio (199 mg, 0,61 mmol) y se agitó a 60 °C durante 2 horas. Posteriormente, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y agua y acetato de etilo se añadieron. La fase orgánica se removió y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_18, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 181 mg (48% de la teoría) del compuesto del título.

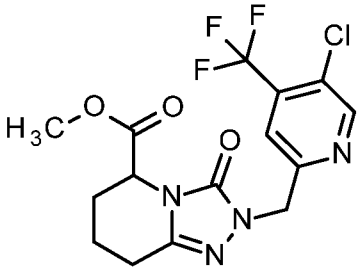
LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,42 min; MS (ESIpos): m /z = 375 $[M+H]^+$

La configuración (5S) fue asignada sobre la base de la elucidación de la estructura cristalina para el Ejemplo 26, 108, 113, 157, 237, 358 y 454.

(5S)–2–{[3–fluoro–2–(trifluorometil)piridin–4–il]metil}–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de metilo

Intermediario 95

(5RS)–2–{[5–cloro–4–(trifluorometil)piridin–2–il]metil}–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de metilo (enantiómero 1)



(5RS)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de metilo (enantiómero 2) (164 mg, 829 µmol) se cargó inicialmente en acetonitrilo (4,0 ml). Carbonato de cesio (594 mg, 1,82 mmol) y clorhidrato de 5–cloro–

2–(clorometil)–4–(trifluorometil)piridina (274 mg, 85% de pureza, 871 µmol) se añadieron posteriormente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, a 85 °C durante 5 h y otra vez a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se mezcló con agua y acetato de etilo. La fase orgánica se removió y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. Se obtuvieron 269 mg (93% de pureza, 77% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,55 min; MS (ESIpos): m /z = 391 $[M+H]^+$

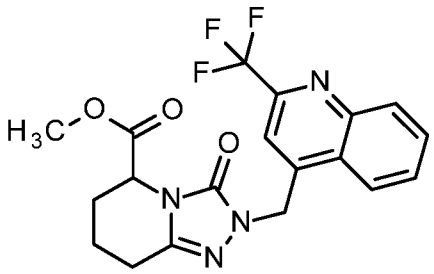
^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,008 (0,42), 0,008 (0,46), 1,157 (1,75), 1,175 (3,60), 1,193 (1,82), 1,352 (0,61), 1,534 (0,40), 1,540 (0,41), 1,807 (0,47), 1,816 (0,49), 1,830 (0,41), 1,989 (6,73), 2,074 (0,58), 2,086 (0,74), 2,098 (0,77), 2,119 (0,46), 2,126 (0,53), 2,131 (0,46), 2,139 (0,47), 2,148 (0,52), 2,155 (0,46), 2,520 (0,80), 2,563 (0,87), 2,578 (0,72), 2,590 (0,72), 2,604 (0,62), 2,630 (0,57), 2,642 (1,01), 2,654 (0,60), 2,671 (0,40), 2,684 (0,45), 3,688 (1,91), 3,704 (16,00), 3,936 (0,71), 4,003 (0,54), 4,021 (1,59), 4,039 (1,58), 4,057 (0,52), 4,628 (1,01), 4,637 (1,55), 4,643 (1,37), 4,652 (1,42), 5,074 (7,18), 7,727 (3,53), 7,832 (0,45), 8,858 (0,45), 8,910 (3,33).

La configuración (5S) fue asignada sobre la base de la elucidación de la estructura cristalina para el Ejemplo 26, 108, 113, 157, 237, 358 y 454.

(5S)–2–{[5–cloro–4–(trifluorometil)piridin–2–il]metil}–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de metilo

Intermediario 96

(5RS)–3–oxo–2–{[2–(trifluorometil)quinolin–4–il]metil}–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de metilo (enantiómero 1)



(5RS)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de metilo (enantiómero 2) (166 mg, 839 µmol) se cargó inicialmente en acetonitrilo (4,1 ml). Carbonato de cesio (301 mg, 923 µmol) y clorhidrato de 4–(clorometil)–2–(trifluorometil)quinolina (336 mg, 74% de pureza, 881 µmol) se añadieron después de agitar durante 5 min. Después de agitar durante la noche, la mezcla de reacción se mezcló a temperatura ambiente con agua y acetato de etilo. La fase orgánica se removió y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 111 mg (33% de la teoría) del compuesto del título.

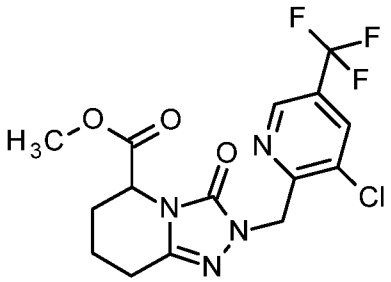
LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 1,19 min; MS (ESIpos): m /z = 407 $[M+H]^+$

La configuración (5S) fue asignada sobre la base de la elucidación de la estructura cristalina para el Ejemplo 26, 108, 113, 157, 237, 358 y 454.

(5S)–3–oxo–2–{[2–(trifluorometil)quinolin–4–il]metil}–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de metilo

Intermediario 97

(5RS)–2–{[3–cloro–5–(trifluorometil)piridin–2–il]metil}–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de metilo (enantiómero 1)



(5RS)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de metilo (enantiómero 2) (200 mg, 1,01 mmol) se cargó inicialmente en acetonitrilo (5,0 ml). Carbonato de cesio (364 mg, 1,12 mmol) y 3–cloro–2–(clorometil)–5–(trifluorometil)piridina (245 mg, 1,06 mmol, CAS 175277–52–8) se añadieron después de agitar durante 5 min. Después de agitar durante la noche, la mezcla de reacción se mezcló a temperatura ambiente con agua y acetato de etilo. La fase orgánica se removió y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 216 mg (55% de la teoría) del compuesto del título.

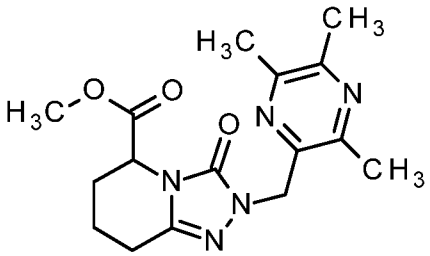
LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,49 min; MS (ESIpos): m /z = 391 $[M+H]^+$

La configuración (5S) fue asignada sobre la base de la elucidación de la estructura cristalina para el Ejemplo 26, 108, 113, 157, 237, 358 y 454.

(5S)–2–{[3–cloro–5–(trifluorometil)piridin–2–il]metil}–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de metilo

Intermediario 98

(5RS)–3–oxo–2–[(3,5,6–trimetilpirazin–2–il)metil]–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de metilo (enantiómero 1)

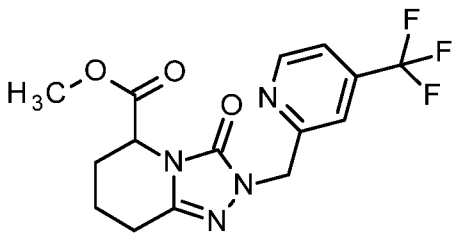


(5RS)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de metilo (enantiómero 2) (250 mg, 1,27 mmol) se cargó inicialmente en acetonitrilo (5,0 ml). Carbonato de cesio (454 mg, 1,39 mmol) y 2–(bromometil)–3,5,6–trimetilpirazina (286 mg, 1,33 mmol, CAS 79074–45–6) se añadieron después de agitar durante 5 min. Después de agitar durante la noche, la mezcla de reacción se mezcló a temperatura ambiente con agua y acetato de etilo. La fase orgánica se removió y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 261 mg (62% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,02 min; MS (ESIpos): m /z = 332 $[M+H]^+$

Intermediario 99

(5RS)–3–oxo–2–{[4–(trifluorometil)piridin–2–il]metil}–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de metilo (enantiómero 1)



(5RS)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de metilo (enantiómero 2) (300 mg, 1,52 mmol) se cargó inicialmente en acetonitrilo (6,0 ml). Carbonato de cesio (744 mg, 2,28 mmol) y clorhidrato de 2–(clorometil)–4–(trifluorometil)piridina (371 mg, 1,60 mmol, CAS 215867–87–1) se añadieron posteriormente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 4 horas, la mezcla de reacción se mezcló con agua y acetato de etilo. La fase orgánica se removió y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 282 mg (52% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,35 min; MS (ESIpos): m /z = 357 $[M+H]^+$

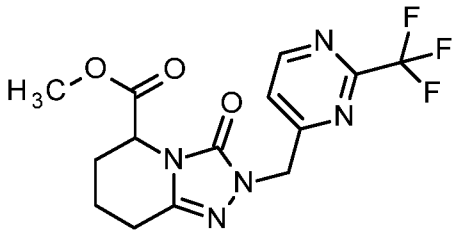
^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,008 (0,50), 1,811 (0,48), 1,821 (0,49), 1,835 (0,42), 2,073 (0,44), 2,079 (0,46), 2,090 (0,74), 2,103 (0,69), 2,110 (0,66), 2,118 (0,53), 2,126 (0,46), 2,133 (0,53), 2,138 (0,46), 2,146 (0,48), 2,154 (0,50), 2,162 (0,46), 2,519 (0,45), 2,570 (0,85), 2,585 (0,73), 2,597 (0,75), 2,611 (0,61), 2,636 (0,59), 2,647 (1,03), 2,660 (0,59), 2,690 (0,44), 3,706 (16,00), 4,636 (1,03), 4,646 (1,11), 4,652 (1,26), 4,661 (0,93), 5,075 (7,03), 7,551 (2,03), 7,713 (1,09), 7,724 (1,09), 8,822 (1,50), 8,834 (1,43).

La configuración (5S) fue asignada sobre la base de la elucidación de la estructura cristalina para el Ejemplo 26, 108, 113, 157, 237, 358 y 454.

(5S)–3–oxo–2–{[4–(trifluorometil)piridin–2–il]metil}–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de metilo

Intermediario 100

(5RS)–3–oxo–2–{[2–(trifluorometil)pirimidin–4–il]metil}–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de metilo (enantiómero 1)



(5RS)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de metilo (enantiómero 2) (108 mg, 548 µmol) se cargó inicialmente en acetonitrilo (2,0 ml). Carbonato de cesio (268 mg, 822 µmol) y clorhidrato de 4–(clorometil)–2–(trifluorometil)pirimidina (134 mg, 575 µmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche y a reflujo durante otras 2 horas, la mezcla de reacción se mezcló con agua y acetato de etilo. La fase orgánica se removió y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 49,3 mg (25% de la teoría) del compuesto del título.

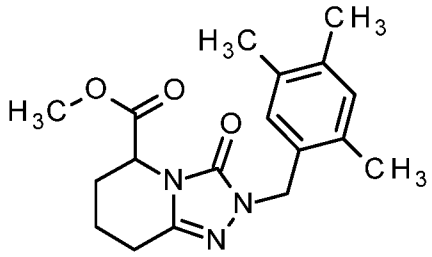
LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,69 min; MS (ESIpos): m /z = 358 $[M+H]^+$

La configuración (5S) fue asignada sobre la base de la elucidación de la estructura cristalina para el Ejemplo 26, 108, 113, 157, 237, 358 y 454.

(5S)–3–oxo–2–{[2–(trifluorometil)pirimidin–4–il]metil}–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de metilo

Intermediario 101

(5RS)–3–oxo–2–(2,4,5–trimetilbencil)–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de metilo (enantiómero 1)



(5RS)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de metilo (enantiómero 2) (200 mg, 1,01 mmol) se cargó inicialmente en acetonitrilo (5,0 ml). Carbonato de cesio (364 mg, 1,12 mmol) y 1–(bromometil)–2,4,5–trimetilbenceno (227 mg, 1,06 mmol, CAS 35509–98–9) se añadieron posteriormente. Después de agitar durante la noche, la mezcla de reacción se mezcló a temperatura ambiente con agua y acetato de etilo. La fase orgánica se removió y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_18, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 198 mg (59% de la teoría) del compuesto del título.

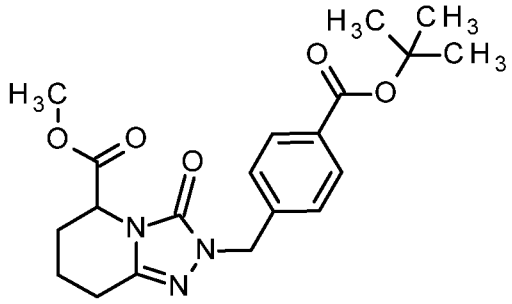
LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,91 min; MS (ESIpos): m /z = 330 $[M+H]^+$

La configuración (5S) fue asignada sobre la base de la elucidación de la estructura cristalina para el Ejemplo 26, 108, 113, 157, 237, 358 y 454.

(5S)–3–oxo–2–(2,4,5–trimetilbencil)–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de metilo

Intermediario 102

(5RS)–2–[4–(ter–butoxicarbonil)bencil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de metilo (racemato)



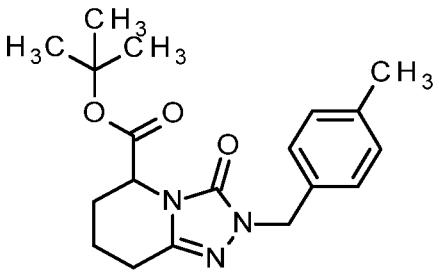
A (5RS)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de metilo (racemato) (300 mg, 1,52 mmol) y carbonato de cesio (744 mg, 2,28 mmol) en 15 ml de acetonitrilo se añadió 4–(bromometil)benzoato de ter–butilo (433 mg, 1,60 mmol), luego la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Para la elaboración, el precipitado presente se filtró y el filtrado se mezcló y se extrajo con acetato de etilo/agua. La fase acuosa se extrajo dos veces más con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron y se secaron a presión reducida. Se obtuvieron 676 mg (88% de pureza, 101% de la teoría) del compuesto del título, que se convirtió luego como tal.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,78 min; MS (ESIpos): m /z = 388 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,008 (1,08), 0,008 (1,04), 1,175 (0,71), 1,537 (16,00), 1,988 (1,29), 3,286 (1,03), 3,709 (5,39), 4,915 (1,64), 7,323 (0,99), 7,344 (1,09), 7,857 (1,29), 7,878 (1,18).

Intermediario 103

(5RS)–2–(4–metilbencil)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo (racemato)



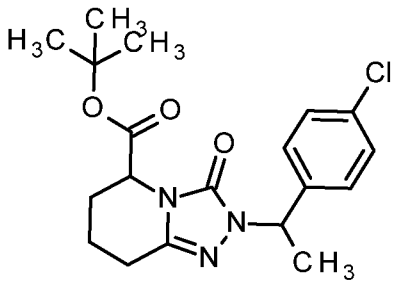
A (5RS)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo (racemato) (5,00 g, 20,9 mmol) y carbonato de cesio (10,2 g, 31,3 mmol) en 180 ml de acetonitrilo se añadió 1–(bromometil)–4–metilbenceno (4,06 g, 21,9 mmol), luego la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Para la elaboración, el precipitado presente se filtró, el filtrado se concentró sustancialmente en un evaporador rotativo y el residuo se extrajo y se extrajo con acetato de etilo/agua. Para una mejor separación de fases, se añadieron aquí solución acuosa saturada de cloruro de sodio y un poco de metanol. La fase acuosa se extrajo dos veces más con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron y se secaron a presión reducida. Se obtuvieron 7,14 g (94% de pureza, 94% de la teoría) del compuesto del título, que se usó luego como tal.

LC–MS (Procedimiento 6): R_t = 1,80 min; MS (ESIpos): m /z = 344 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,396 (16,00), 1,402 (2,28), 2,270 (4,79), 4,771 (2,95), 7,129 (7,75).

Intermediario 104

(5RS)–2–[(1RS)–1–(4–clorofenil)etil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo (mezcla diastereomérica; 4 isómeros)



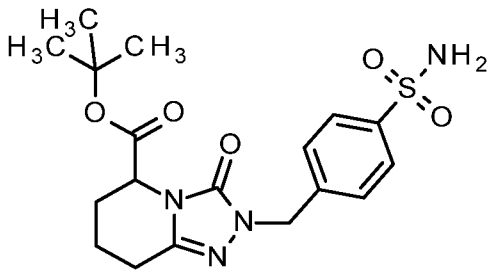
A (5RS)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo (racemato) (500 mg, 2,09 mmol) y carbonato de cesio (1,02 g, 3,13 mmol) en 30 ml de acetonitrilo se añadió 1–[(1RS)–1–bromoetil]–4–clorobenceno (racemato) (550 mg, 2,51 mmol), luego la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Para la elaboración, el precipitado presente se filtró, el filtrado se concentró sustancialmente en un evaporador rotativo y el residuo se extrajo y se extrajo con acetato de etilo/agua. Para una mejor separación de fases, se añadieron aquí solución acuosa saturada de cloruro de sodio y un poco de metanol. La fase acuosa se extrajo dos veces más con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron y se secaron a presión reducida. 755 mg (87% de pureza, 83% de la teoría) del compuesto del título Se obtuvieron en forma de una mezcla diastereomérica, que se convirtió luego como tal.

LC–MS (Procedimiento 8): R_t = 3,28 min; MS (ESIpos): m /z = 378 $[M+H]^+$; R_t = 3,33 min; MS (ESIpos): m /z = 378 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,008 (1,98), 0,008 (1,51), 1,157 (0,78), 1,175 (1,54), 1,192 (0,85), 1,329 (15,89), 1,342 (1,34), 1,405 (16,00), 1,416 (1,42), 1,438 (1,47), 1,597 (2,79), 1,603 (2,55), 1,614 (2,71), 1,620 (2,46), 1,988 (2,92), 2,063 (1,04), 2,661 (0,78), 3,287 (1,01), 4,020 (0,72), 4,038 (0,70), 4,403 (0,81), 4,418 (0,94), 7,323 (1,58), 7,344 (3,21), 7,378 (2,24), 7,385 (2,41), 7,399 (1,19), 7,406 (1,69).

Intermediario 105

(5R,S)–3–oxo–2–(4–sulfamoilbencil)–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo (racemato)



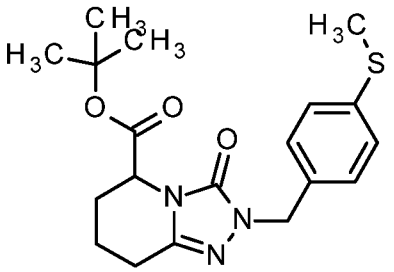
A (5RS)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo (racemato) (500 mg, 2,09 mmol) en 10 ml de acetonitrilo se añadieron carbonato de cesio (1,02 g, 3,13 mmol) y 4–(bromometil)bencensulfonamida (627 mg, 2,51 mmol), luego la mezcla de reacción se agitó dos veces a temperatura ambiente bajo argón durante la noche. Para la elaboración, la mezcla se mezcló con agua y se extrajo dos veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo restante se purificó por HPLC preparativa (columna: RP, Chromatorex C_18, 250x40 mm 10 µm. Tasa de flujo: 50 ml/min. Gradiente (A = agua + 0,1% de ácido fórmico, B = acetonitrilo): 0 min 10% de B, 5 min 10% de B, 27 min 98% de B, 35 min 98% de B, 35,01 min 10% de B, 38 min 10% de B. Tiempo de corrida por separación 38 min. Detección: 210 nm). Se obtuvieron 755 mg (87% de pureza, 83% de la teoría). Al concentrar las fracciones de producto, se obtuvieron 37 mg (4,3% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 6): R_t = 1,35 min; MS (ESIneg): m /z = 407 $[M–H]^-$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,404 (16,00), 2,072 (1,17), 4,451 (0,63), 4,920 (2,40), 7,331 (2,07), 7,401 (1,29), 7,422 (1,42), 7,772 (1,69), 7,793 (1,46).

Intermediario 106

(5RS)–2–[4–(metilsulfanil)bencil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo (racemato)



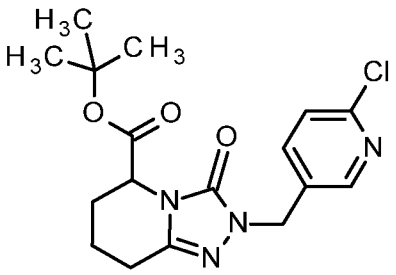
A (5RS)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo (racemato) (500 mg, 2,09 mmol) y carbonato de cesio (1,02 g, 3,13 mmol) en 18 ml de acetonitrilo se añadió 1–(bromometil)–4–(metilsulfanil)benceno (476 g, 2,19 mmol), luego la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Para la elaboración, el precipitado presente se filtró y el filtrado se mezcló y se extrajo con acetato de etilo/agua. La fase acuosa se extrajo dos veces más con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron y se secaron a presión reducida. Se obtuvieron 776 mg (92% de pureza, 91% de la teoría) del compuesto del título, que se convirtió luego como tal.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,88 min; MS (ESIpos): m /z = 376 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (500 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,395 (16,00), 1,403 (1,34), 1,988 (0,68), 2,452 (7,33), 4,783 (2,62), 7,181 (0,76), 7,198 (1,88), 7,221 (2,16), 7,238 (0,85).

Intermediario 107

(5RS)–2–[(6–cloropiridin–3–il)metil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo (racemato)



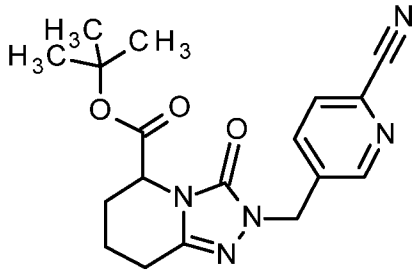
A (5RS)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo (racemato) (1,00 g, 4,18 mmol) y carbonato de cesio (2,04 g, 6,27 mmol) en 25 ml de acetonitrilo se añadió 2–cloro–5–(clorometil)piridina (711 g, 4,39 mmol), luego la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Para la elaboración, la mezcla se añadió a agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio, se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron y se secaron a presión reducida. Se obtuvieron 1,48 g (89% de pureza, 87% de la teoría) del compuesto del título, que se usó luego como tal.

LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,84 min; MS (ESIpos): m /z = 365 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,369 (0,99), 1,387 (16,00), 1,405 (3,22), 1,988 (0,89), 2,060 (0,76), 2,496 (4,74), 2,501 (6,51), 2,505 (5,26), 4,443 (0,68), 4,910 (2,74), 7,510 (0,80), 7,530 (0,98), 8,313 (0,82), 8,319 (0,82).

Intermediario 108

(5RS)–2–[(6–cianopiridin–3–il)metil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo (racemato)



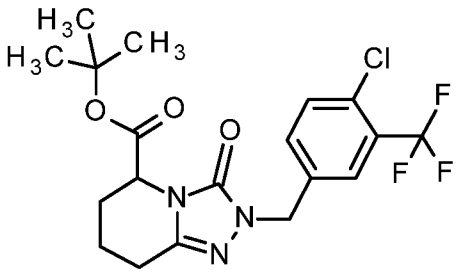
A (5RS)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo (racemato) (200 mg, 836 µmol) y carbonato de cesio (409 mg, 1,25 mmol) en 8,0 ml de acetonitrilo se añadió 5–(bromometil)piridin–2–carbonitrilo (173 mg, 878 µmol), luego la mezcla de reacción se agitó primero durante 2 h, luego a temperatura ambiente durante la noche. A continuación, 5–(bromometil)piridin–2–carbonitrilo (32,9 mg, 167 µmol) se añadió una vez (control de la conversión por HPLC). Para la elaboración, después de agitar a temperatura ambiente durante otras 2 h, el precipitado presente se filtró y el filtrado se mezcló y se extrajo con acetato de etilo/agua. La fase acuosa se extrajo dos veces más con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron y se secaron a presión reducida. Se obtuvieron 303 mg (> 100% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,79 min; MS (ESIpos): m /z = 356 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,008 (1,79), 0,008 (1,80), 1,175 (0,81), 1,394 (16,00), 1,406 (1,87), 1,988 (1,44), 3,287 (1,33), 4,459 (0,60), 5,033 (2,16), 8,034 (0,73), 8,037 (0,79).

Intermediario 109

(5RS)–2–[4–cloro–3–(trifluorometil)bencil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo (racemato)



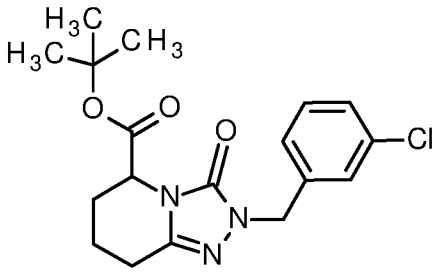
A (5RS)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo (racemato) (200 mg, 836 µmol) y carbonato de cesio (409 mg, 1,25 mmol) en 8,0 ml de acetonitrilo se añadió 4–(bromometil)–1–cloro–2–(trifluorometil)benceno (274 mg, 1,00 mmol), luego la mezcla de reacción se agitó primero durante 4 h, luego a temperatura ambiente durante la noche (control de la conversión por HPLC). Para la elaboración, el precipitado presente se filtró y el filtrado se mezcló y se extrajo con acetato de etilo/agua. La fase acuosa se extrajo dos veces más con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron y se secaron a presión reducida. Se obtuvieron 323 mg (87% de la teoría) del compuesto del título, que se usó luego como tal.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 2,12 min; MS (ESIpos): m /z = 376 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,377 (16,00), 4,946 (1,13), 4,962 (1,09).

Intermediario 110

(5RS)–2–(3–clorobencil)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo (racemato)



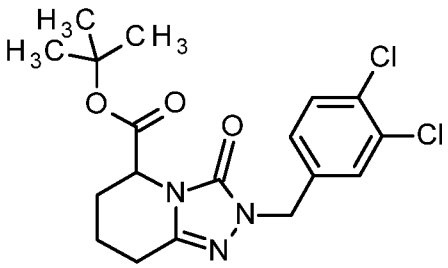
A (5RS)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo (racemato) (200 mg, 836 µmol) y carbonato de cesio (409 mg, 1,25 mmol) en 8,0 ml de acetonitrilo se añadió 1–(bromometil)–3–clorobenceno (130 µl, 1,0 mmol), luego la mezcla de reacción se agitó primero durante 4 h, luego a temperatura ambiente durante la noche (control de la conversión por HPLC). Para la elaboración, el precipitado presente se filtró y el filtrado se mezcló y se extrajo con acetato de etilo/agua. La fase acuosa se extrajo dos veces más con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron y se secaron a presión reducida. Se obtuvieron 284 mg (84% de pureza, 78% de la teoría) del compuesto del título, que se convirtió luego como tal.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,91 min; MS (ESIpos): m /z = 308 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,395 (16,00), 1,406 (0,97), 1,988 (0,71), 4,856 (1,40), 4,862 (1,37), 7,360 (1,24), 7,379 (0,68).

Intermediario 111

(5RS)–2–(3,4–diclorobencil)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo (racemato)



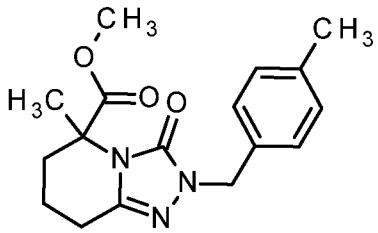
A (5RS)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo (racemato) (200 mg, 836 µmol) y carbonato de cesio (409 mg, 1,25 mmol) en 8,0 ml de acetonitrilo se añadió 4–(bromometil)–1,2–diclorobenceno (241 mg, 1,00 mmol), luego la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante un fin de semana. Para la elaboración, el precipitado presente se filtró y el filtrado se mezcló y se extrajo con acetato de etilo/agua. La fase acuosa se extrajo dos veces más con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron y se secaron a presión reducida. Se obtuvieron 330 mg (78% de pureza, 77% de la teoría) del compuesto del título, que se convirtió luego como tal.

LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 1,08 min; MS (ESIpos): m /z = 398 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,392 (16,00), 4,867 (1,86), 7,503 (0,82), 7,508 (0,81), 7,610 (1,04), 7,631 (0,95).

Intermediario 112

(5RS)–metil–2–(4–metilbencil)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de metilo (racemato)

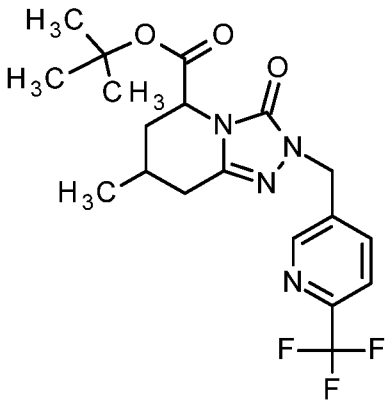


(5RS)–metil–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de metilo (racemato) (40,0 mg, 189 µmol) se cargó inicialmente en acetonitrilo (2,0 ml). Carbonato de cesio (67,9 mg, 208 µmol) y 1–(bromometil)–4–metilbenceno (36,8 mg, 199 µmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar durante la noche, la mezcla de reacción se mezcló a temperatura ambiente con agua y acetato de etilo. La fase orgánica se removió y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_18, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 32,0 mg (54% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,59 min; MS (ESIpos): m /z = 316 $[M+H]^+$

Intermediario 113

(5RS,7RS)–7–metil–3–oxo–2–{[6–(trifluorometil)piridin–3–il]metil}–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo (mezcla diastereomérica; 4 isómeros)



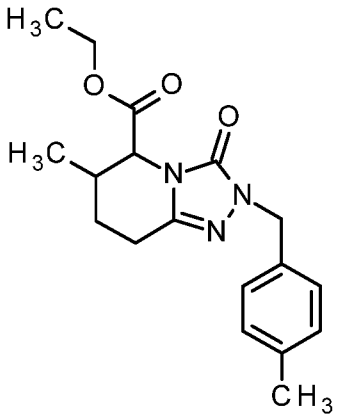
(5RS,7RS)–7–metil–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo (mezcla diastereomérica, 4 isómeros) (238 mg, 940 µmol) se cargó inicialmente en acetonitrilo (10 ml). Carbonato de cesio (612 mg, 1,88 mmol) y 5–(bromometil)–2–(trifluorometil)piridina (237 mg, 987 µmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar durante la noche, la mezcla de reacción se mezcló a temperatura ambiente con agua y acetato de etilo. La fase orgánica se removió y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de magnesio y se filtraron y el filtrado se concentró. Se obtuvieron 383 mg (92% de pureza, 91% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 1,30 min; MS (ESIpos): m /z = 357 $[M–tBu+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,008 (1,52), 0,008 (1,72), 1,012 (2,06), 1,028 (2,14), 1,371 (0,43), 1,406 (16,00), 2,217 (0,48), 2,230 (0,62), 2,258 (0,49), 4,295 (0,45), 4,305 (0,44), 4,835 (0,45), 5,019 (2,25), 7,922 (1,31), 7,936 (0,83), 8,668 (0,83).

Intermediario 114

(5RS,6RS)–6–metil–2–(4–metilbencil)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de etilo (mezcla diastereomérica; 4 isómeros)

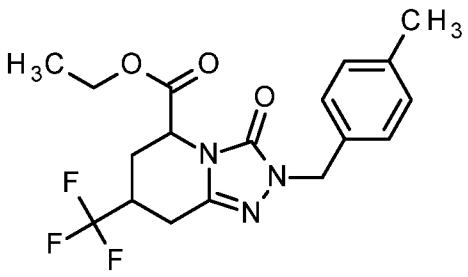


(5RS,6RS)–6–metil–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de etilo (mezcla diastereomérica, 4 isómeros) (80,0 mg, 355 µmol) se cargó inicialmente en acetonitrilo (3,0 ml). Carbonato de cesio (174 mg, 533 µmol) y 1–(bromometil)–4–metilbenceno (69,0 mg, 373 µmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar durante la noche, la mezcla de reacción se mezcló a temperatura ambiente con agua y acetato de etilo. La fase orgánica se removió y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de magnesio y se filtraron y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 108 mg (71% de pureza, 65% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,94 min; MS (ESIpos): m /z = 330 $[M+H]^+$

Intermediario 115

(5RS,7RS)–2–(4–metilbencil)–3–oxo–7–(trifluorometil)–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de etilo (mezcla diastereomérica; 4 isómeros)

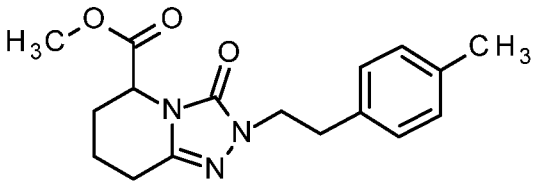


(5RS,7RS)–3–oxo–7–(trifluorometil)–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de etilo (mezcla diastereomérica, 4 isómeros) (80,0 mg, 287 µmol) se cargó inicialmente en acetonitrilo (3,5 ml). Carbonato de cesio (140 mg, 430 µmol) y 1–(bromometil)–4–metilbenceno (55,7 mg, 301 µmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar durante la noche, la mezcla de reacción se mezcló a temperatura ambiente con agua y acetato de etilo. La fase orgánica se removió y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de magnesio y se filtraron y el filtrado se concentró. 102 mg (81% de pureza, 75% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 1,33 min; MS (ESIpos): m /z = 384 $[M+H]^+$

Intermediario 116

((5RS)–2–[2–(4–metilfenil)etil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de metilo (racemato)



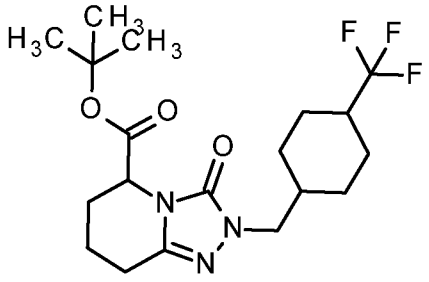
(5RS)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de metilo (racemato) (180 mg, 913 µmol) se cargó inicialmente en acetonitrilo (8,0 ml). Carbonato de cesio (312 mg, 959 µmol) y 1–(2–bromoetil)–4–metilbenceno (200 mg, 1,00 mmol, CAS 6529–51–7) se añadieron posteriormente. Después de agitar durante la noche, la mezcla de reacción se mezcló a temperatura ambiente con agua y acetato de etilo. La fase orgánica se removió y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_18, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 88,0 mg (30% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,85 min; MS (ESIpos): m /z = 316 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (500 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,356 (0,66), 2,257 (8,94), 2,567 (0,54), 2,579 (0,46), 2,588 (0,48), 2,649 (0,66), 2,870 (0,95), 2,885 (1,81), 2,900 (1,02), 3,680 (12,74), 3,783 (0,71), 3,788 (0,75), 3,798 (1,46), 3,804 (1,47), 3,813 (0,68), 3,819 (0,66), 4,525 (0,70), 4,533 (0,78), 4,538 (0,88), 4,546 (0,69), 7,085 (16,00).

Intermediario 117

(5RS)–3–oxo–2–{[4–(trifluorometil)ciclohexil]metil}–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo (mezcla diastereomérica; 4 isómeros)



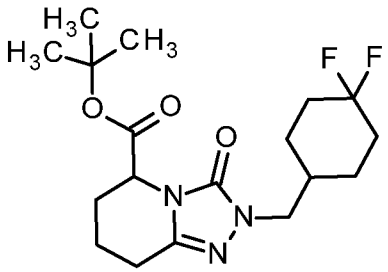
A (5RS)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo (racemato) (250 mg, 1,04 mmol) y carbonato de cesio (511 mg, 1,57 mmol) en 15 ml de acetonitrilo se añadió 1–(bromometil)–4–(trifluorometil)ciclohexano (mezcla diastereomérica; 2 isómeros) (307 mg, 1,25 mmol), luego la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, luego durante otras 24 h. Para ulterior conversión, había dos adiciones más de 1–(bromometil)–4–(trifluorometil)ciclohexano (128 mg, 522 µmol cada vez) y carbonato de cesio (272 mg, 836 µmol cada vez) y la agitación durante otras 24 h cada vez (control de la conversión por HPLC). Para la elaboración, la mezcla se concentró y el residuo se extrajo y se extrajo con acetato de etilo/agua. La fase acuosa se extrajo dos veces más con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron y se secaron a presión reducida. Se obtuvieron 466 mg (81% de pureza, 90% de la teoría) del compuesto del título, que se convirtió luego como tal.

LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 1,08 min; MS (ESIpos): m /z = 404 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,008 (1,25), 1,395 (16,00), 1,406 (2,62), 1,420 (1,08), 1,499 (1,33), 1,508 (0,84), 1,522 (0,93), 1,546 (0,75), 1,595 (0,83), 1,606 (1,20), 1,625 (1,14), 1,643 (1,63), 3,287 (0,76), 3,563 (2,36), 3,581 (2,34).

Intermediario 118

(5RS)–2–[(4,4–difluorociclohexil)metil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo (racemato)



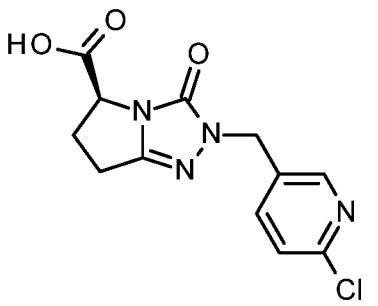
A (5RS)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo (racemato) (67,4 mg, 282 µmol) y carbonato de cesio (138 mg, 422 µmol) en 4,0 ml de acetonitrilo se añadió 4–(bromometil)–1,1–difluorociclohexano (72,0 mg, 338 µmol), luego la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante un fin de semana. Para la elaboración, el precipitado presente se filtró, el filtrado se concentró y el residuo se extrajo y se extrajo con acetato de etilo/agua. La fase acuosa se extrajo dos veces más con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron y se secaron a presión reducida. El residuo se separó por HPLC preparativa (columna: Kromasil C_{18}, 125 x 30 mm, 10 µm, eluyente: acetonitrilo (B)/agua + 0,1% de TFA (A), gradiente: 0 min 90% de A, 6 min 90% de A, 18 min 5% de A, 20 min 5% de A, 21 min 90% de A, tasa de flujo: 75 ml/min, detector: 210 nm). Al combinar las fracciones con contenido de producto, después de remover los solventes a presión reducida, se obtuvieron 41,0 mg (39% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 6): R_t = 1,76 min; MS (ESIpos): m /z = 372 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,396 (16,00), 2,072 (2,01), 3,528 (1,35), 3,545 (1,33), 4,399 (0,62).

Intermediario 119

Ácido (5S)–2–[(6–cloropiridin–3–il)metil]–3–oxo–2,5,6,7–tetrahidro–3H–pirrolo[2,1–c][1,2,4]triazol–5–carboxílico (enantiómero)

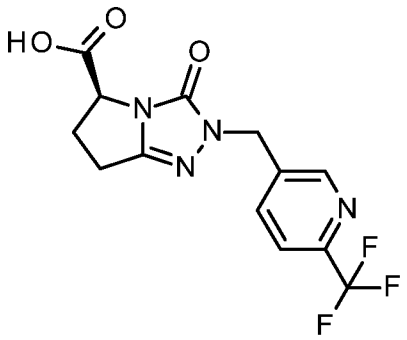


(5S)–2–[(6–cloropiridin–3–il)metil]–3–oxo–2,5,6,7–tetrahidro–3H–pirrolo[2,1–c][1,2,4]triazol–5–carboxilato de metilo (enantiómero) (430 mg, 1,39 mmol) se cargó inicialmente en THF (10 ml) e hidróxido de litio (167 mg, 6,96 mmol) disuelto en agua se añadió. Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida a temperatura ambiente y luego se mezcló con agua, ácido clorhídrico acuoso 1 N y solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. Se obtuvieron 185 mg (45% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 0,71 min; MS (ESIpos): m /z = 295 $[M+H]^+$

Intermediario 120

Ácido (5S)–3–Oxo–2–{[6–(trifluorometil)piridin–3–il]metil}–2,5,6,7–tetrahidro–3H–pirrolo[2,1–c][1,2,4]triazol–5–carboxílico (enantiómero)

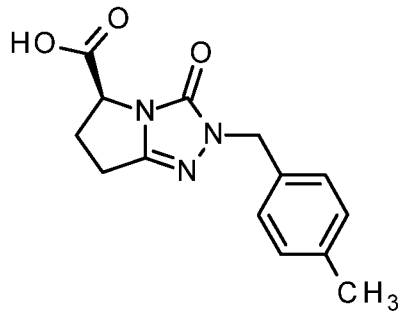


(5S)–3–oxo–2–{[6–(trifluorometil)piridin–3–il]metil}–2,5,6,7–tetrahidro–3H–pirrolo[2,1–c][1,2,4]triazol–5–carboxilato de metilo (enantiómero) (441 mg, 1,29 mmol) se cargó inicialmente en THF (10 ml) e hidróxido de litio (154 mg, 6,44 mmol) disuelto en agua se añadió. Después de agitar durante la noche, la mezcla de reacción se mezcló a temperatura ambiente con agua, ácido clorhídrico acuoso 1 N y solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se removió y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. Se obtuvieron 376 mg (89% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 0,85 min; MS (ESIpos): m /z = 329 $[M+H]^+$

Intermediario 121

Ácido (5S)–2–(4–Metilbencil)–3–oxo–2,5,6,7–tetrahidro–3H–pirrolo[2,1–c][1,2,4]triazol–5–carboxílico (enantiómero)



(5S)–2–(4–metilbencil)–3–oxo–2,5,6,7–tetrahidro–3H–pirrolo[2,1–c][1,2,4]triazol–5–carboxilato de metilo (enantiómero) (280 mg, 975 µmol) se cargó inicialmente en THF (4,0 ml) e hidróxido de litio (117 mg, 4,87 mmol) disuelto en agua se añadió. Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida a temperatura ambiente y luego se mezcló con agua, ácido clorhídrico acuoso 1 N y solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. Se obtuvieron 251 mg (94% de la teoría) del compuesto del título.

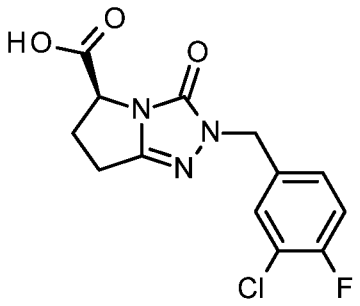
LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,59 min; MS (ESIpos): m /z = 274 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 0,008 (0,73), 1,157 (0,99), 1,174 (2,01), 1,192 (1,01), 1,988 (3,62), 2,274 (10,45), 2,423 (0,43), 2,430 (0,52), 2,439 (0,46), 2,446 (0,46), 2,455 (0,52), 2,463 (0,55), 2,708 (1,26), 2,720 (0,84),

2,730 (2,22), 2,745 (1,81), 2,822 (0,50), 2,841 (0,44), 2,853 (0,62), 2,876 (0,50), 4,020 (0,87), 4,038 (0,87), 4,603 (1,09), 4,610 (1,19), 4,625 (1,25), 4,633 (1,04), 4,708 (0,51), 4,747 (2,97), 4,761 (2,99), 4,800 (0,51), 7,140 (16,00), 13,346 (0,50).

Intermediario 122

Ácido (5S)–2–(3–cloro–4–fluorobencil)–3–oxo–2,5,6,7–tetrahidro–3H–pirrolo[2,1–c][1,2,4]triazol–5–carboxílico (enantiómero)

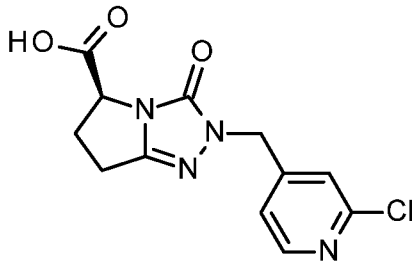


(5S)–2–(3–cloro–4–fluorobencil)–3–oxo–2,5,6,7–tetrahidro–3H–pirrolo[2,1–c][1,2,4]triazol–5–carboxilato de metilo (enantiómero) (460 mg, 1,41 mmol) se cargó inicialmente en THF (10 ml) e hidróxido de litio (169 mg, 7,06 mmol) disuelto en agua se añadió. Después de agitar durante la noche, la mezcla de reacción se mezcló a temperatura ambiente con agua, ácido clorhídrico acuoso 1 N y solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se removió y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. Se obtuvieron 281 mg (64% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,12 min; MS (ESIpos): m /z = 312 $[M+H]^+$

Intermediario 123

Ácido (5S)–2–[(2–cloropiridin–4–il)metil]–3–oxo–2,5,6,7–tetrahidro–3H–pirrolo[2,1–c][1,2,4]triazol–5–carboxílico (enantiómero)



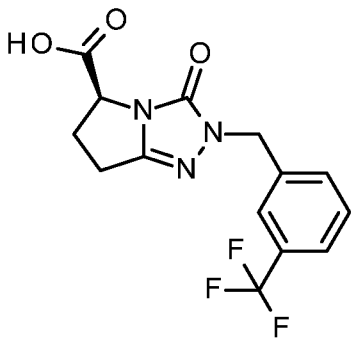
(5S)–2–[(2–cloropiridin–4–il)metil]–3–oxo–2,5,6,7–tetrahidro–3H–pirrolo[2,1–c][1,2,4]triazol–5–carboxilato de metilo (enantiómero) (250 mg, 810 µmol) se cargó inicialmente en THF (7,5 ml) e hidróxido de litio (97,0 mg, 4,05 mmol) disuelto en agua se añadió. Después de agitar durante la noche, la mezcla de reacción se mezcló a temperatura ambiente con agua, ácido clorhídrico acuoso 1 N y solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se removió y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. Se obtuvieron 230 mg (96% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,43 min; MS (ESIpos): m /z = 295 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (0,93), 0,145 (0,82), 2,371 (1,71), 2,715 (1,98), 2,758 (4,35), 2,781 (8,27), 2,795 (7,03), 2,838 (1,67), 2,861 (2,25), 2,891 (2,91), 2,915 (1,98), 4,532 (0,78), 4,662 (3,88), 4,670 (4,35), 4,685 (4,43), 4,692 (3,88), 4,887 (0,78), 4,931 (16,00), 7,253 (5,63), 7,266 (5,79), 7,340 (10,10), 8,377 (7,65), 8,389 (7,61), 11,255 (1,01).

Intermediario 124

Ácido (5S)–3–Oxo–2–[3–(trifluorometil)bencil]–2,5,6,7–tetrahidro–3H–pirrolo[2,1–c][1,2,4]triazol–5–carboxílico (enantiómero)

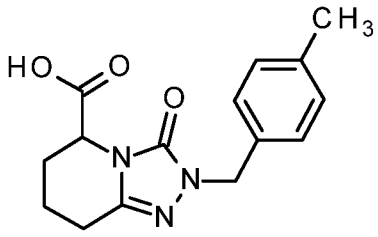


(5S)–3–oxo–2–[3–(trifluorometil)bencil]–2,5,6,7–tetrahidro–3H–pirrolo[2,1–c][1,2,4]triazol–5–carboxilato de metilo (enantiómero) (150 mg, 440 µmol) se cargó inicialmente en THF (4,5 ml) e hidróxido de litio (52,6 mg, 2,20 mmol) disuelto en agua se añadió. Después de agitar durante la noche, la mezcla de reacción se mezcló a temperatura ambiente con agua, ácido clorhídrico acuoso 1 N y solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se removió y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. Se obtuvieron 129 mg (90% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,70 min; MS (ESIpos): m /z = 328 $[M+H]^+$

Intermediario 125

Ácido (5RS)–2–(4–Metilbencil)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (racemato)



Variante a)

(5RS)–2–(4–metilbencil)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de metilo (racemato) (854 mg, 95% de pureza, 2,69 mmol) se cargó inicialmente en 20 ml de THF/agua (3:1), se añadió hidróxido de litio (322 mg, 13,5 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Para la elaboración, la mezcla se diluyó con agua, se acidificó con ácido clorhídrico 1 N, diclorometano y un poco de solución saturada de cloruro de sodio se añadieron y la mezcla se extrajo. La fase acuosa se extrajo dos veces más con diclorometano y las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio, se concentraron y se secaron a presión reducida. Esto dio 436 mg (56% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,15 min; MS (ESIpos): m /z = 288 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 2,075 (0,98), 2,084 (0,97), 2,092 (0,92), 2,272 (9,23), 4,458 (1,29), 4,770 (4,43), 7,128 (16,00).

Variante b)

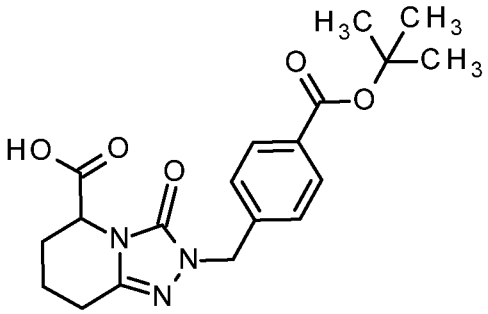
A una solución de (5RS)–2–(4–metilbencil)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo (7,14 g, 20,8 mmol) en 100 ml de diclorometano se añadieron 10 ml (130 mmol) de ácido trifluoroacético y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de la adición de otros 5 ml (65 mmol) de ácido trifluoroacético y la agitación a temperatura ambiente durante otro día, la mezcla se mezcló con 14 ml de NaOH 3 N mientras se enfriaba con un baño de hielo y la agitación vigorosa, se diluyó con diclorometano/agua y se extrajo. La fase acuosa se extrajo dos veces más con diclorometano y las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio, se concentraron y se secaron a presión reducida. El producto así obtenido (6,63 g, > 100% de la teoría) se usó sin ulterior purificación.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,18 min; MS (ESIpos): m /z = 288 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,008 (1,24), 0,008 (1,06), 1,397 (0,62), 1,534 (0,77), 2,272 (8,87), 4,459 (1,36), 4,770 (4,02), 7,128 (16,00).

Intermediario 126

Ácido (5RS)–2–[4–(ter–Butoxicarbonil)bencil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (racemato)



(5RS)–2–[4–(ter–butoxicarbonil)bencil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de metilo (racemato) (676 mg, 87% de pureza, 1,52 mmol) se cargó inicialmente en 15 ml de THF/agua, hidróxido de litio (182 mg, 7,59 mmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Para la elaboración, la mezcla se ajustó hasta pH 6 con ácido clorhídrico 1 N, se mezcló con diclorometano y se extrajo. La fase acuosa se extrajo dos veces más con diclorometano y las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio, se concentraron y se secaron a presión reducida. Esto dio una fracción de producto de 99 mg (71% de pureza, 12% de la teoría).

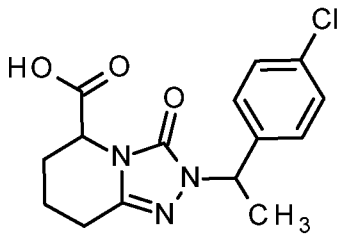
La fase acuosa que contenía igualmente producto se ajustó hasta pH 3 con ácido clorhídrico 1 N, se mezcló con acetato de etilo y se extrajo un total de tres veces. Las fases combinadas de acetato de etilo se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron y se secaron a presión reducida. Esto dio 147 mg (26% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,53 min; MS (ESIneg): m /z = 372 $[M-H]^-$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,536 (16,00), 4,911 (2,17), 7,328 (1,14), 7,349 (1,23), 7,846 (1,40), 7,867 (1,28).

Intermediario 127

Ácido (5RS)–2–[(1RS)–1–(4–clorofenil)etil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (mezcla diastereomérica; 4 isómeros)



A una solución de (5RS)–2–[(1RS)–1–(4–clorofenil)etil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo (mezcla diastereomérica; 4 isómeros) (755 mg, 2,00 mmol) en 10 ml de diclorometano se añadieron 1,2 ml (16 mmol) de ácido trifluoroacético y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de la adición de otros 600 µl (7,8 mmol) de ácido trifluoroacético y la agitación a temperatura ambiente durante otras 5 h, la mezcla se ajustó hasta pH 3 con NaOH 3 N mientras se enfriaba con un baño de hielo y la agitación vigorosa, se diluyó con diclorometano/agua y se extrajo. La fase acuosa se extrajo dos veces más con diclorometano y las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio, se concentraron y se secaron a presión reducida. En esta forma, se obtuvieron 392 mg (79% de pureza, 48% de la teoría) del compuesto del título en forma de una mezcla diastereomérica.

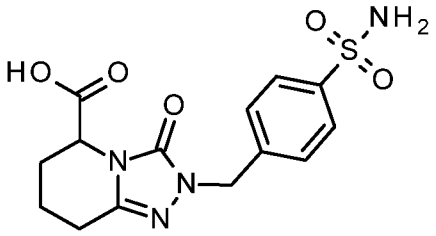
LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,33 min; MS (ESIpos): m /z = 322 $[M+H]^+$; R_t = 1,36 min; MS (ESIpos): m /z = 322 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (1,83), –0,008 (16,00), 0,008 (13,62), 0,146 (1,78), 1,110 (3,38), 1,288 (4,30), 1,304 (4,30), 1,329 (5,07), 1,406 (11,38), 1,595 (12,57), 1,607 (12,53), 1,613 (13,39), 1,625 (11,70), 2,076 (5,07), 2,580 (3,20), 2,664 (3,47), 2,710 (2,42), 3,286 (7,04), 4,426 (3,15), 4,450 (3,43), 5,326 (3,06), 5,344 (3,29),

7,309 (5,62), 7,319 (4,94), 7,325 (4,75), 7,331 (10,88), 7,340 (10,10), 7,346 (4,25), 7,353 (4,30), 7,355 (14,45), 7,375 (11,93), 7,379 (15,41), 7,385 (4,75), 7,396 (6,86), 7,401 (7,54), 7,484 (4,66).

Intermediario 128

(5RS)–3–Oxo–2–(4–sulfamoilbencil)–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (racemato)

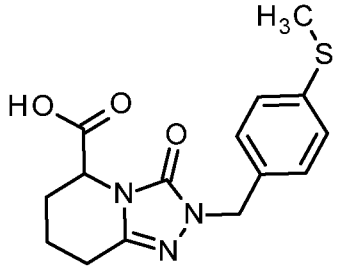


A una solución de (5RS)–3–oxo–2–(4–sulfamoilbencil)–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo (racemato) (35,0 mg, 85,7 µmol) en 5,0 ml de diclorometano se añadieron 500 µl (6,5 mmol) de ácido trifluoroacético y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante un fin de semana. Para la elaboración, la mezcla se concentró y se secó a presión reducida. En esta forma, 30 mg (99% de la teoría) del compuesto del título Se obtuvieron, que se usó luego sin purificación adicional.

LC–MS (Procedimiento 6): R_t = 0,66 min; MS (ESIpos): m /z = 353 $[M+H]^+$

Intermediario 129

Ácido (5RS)–2–[4–(Metilsulfanil)bencil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (racemato)



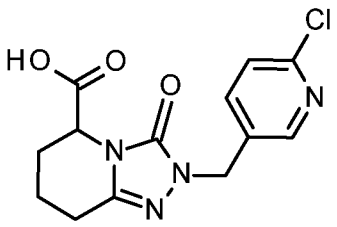
A una solución de (5RS)–2–[4–(metilsulfanil)bencil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo (racemato) (160 mg, 89% de pureza, 379 µmol) en 5,0 ml de diclorometano se añadieron 500 µl (6,5 mmol) de ácido trifluoroacético y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante un fin de semana. Para ulterior conversión, se añadieron otros 100 µl (1,3 mmol) de ácido trifluoroacético y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante otro día (control de la conversión por HPLC). Para la elaboración, la mezcla se ajustó hasta pH 3 con NaOH 3 N mientras se enfriaba con un baño de hielo y la agitación vigorosa, se diluyó con diclorometano/agua y se extrajo. La fase acuosa se extrajo dos veces más con diclorometano y las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio, se concentraron y se secaron a presión reducida. Se obtuvieron 137 mg (109% de la teoría) del compuesto del título, que se convirtió luego como tal.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,20 min; MS (ESIpos): m /z = 320 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,008 (2,62), 0,008 (2,24), 1,396 (0,96), 2,452 (16,00), 4,461 (1,33), 4,782 (4,61), 5,754 (0,68), 7,174 (1,26), 7,196 (3,98), 7,215 (4,58), 7,221 (1,06), 7,237 (1,41).

Intermediario 130

Ácido (5RS)–2–[(6–cloropiridin–3–il)metil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (racemato)



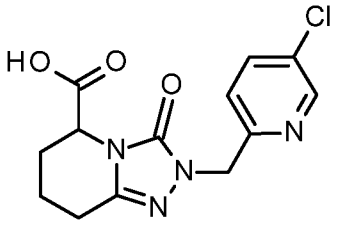
A una solución de (5RS)–2–[(6–cloropiridin–3–il)metil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo (racemato) (1,84 g, 5,04 mmol) en 25 ml de diclorometano se añadieron 5,0 ml (65 mmol) de ácido trifluoroacético y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Para la elaboración, la mezcla se ajustó hasta pH 3 con NaOH 3 N mientras se enfriaba con un baño de hielo y la agitación vigorosa, se diluyó con agua y se extrajo dos veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de magnesio, se concentró y se secó a presión reducida. Se obtuvieron 1,59 g (92% de pureza, 94% de la teoría) del compuesto del título, que se convirtió luego como tal.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 0,83 min; MS (ESIpos): m /z = 309 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,008 (1,94), 0,008 (1,83), 1,157 (3,09), 1,175 (6,27), 1,193 (3,15), 1,387 (3,56), 1,406 (0,95), 1,506 (0,97), 1,519 (1,00), 1,534 (0,85), 1,795 (0,84), 1,809 (1,23), 1,820 (1,25), 1,830 (1,04), 1,841 (1,01), 1,909 (1,25), 1,988 (11,31), 2,069 (1,57), 2,078 (2,11), 2,084 (2,94), 2,090 (3,28), 2,101 (3,07), 2,113 (1,63), 2,568 (1,70), 2,582 (1,28), 2,614 (1,39), 2,627 (2,10), 2,636 (1,49), 2,656 (0,78), 2,666 (1,09), 4,003 (1,24), 4,021 (3,03), 4,038 (3,02), 4,056 (1,29), 4,218 (0,77), 4,462 (2,60), 4,474 (4,68), 4,487 (2,49), 4,828 (1,17), 4,910 (16,00), 5,093 (0,74), 7,500 (4,57), 7,521 (5,54), 7,703 (3,17), 7,709 (3,32), 7,724 (2,78), 7,730 (2,79), 8,310 (4,06), 8,316 (3,98).

Intermediario 131

Ácido (5RS)–2–[(5–cloropiridin–2–il)metil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (racemato)

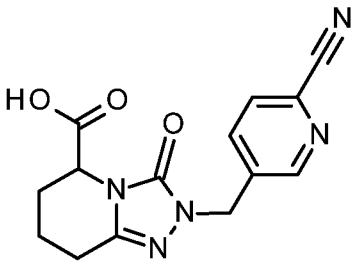


A una solución de (5RS)–2–[(5–cloropiridin–2–il)metil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo (racemato) (268 mg, 82% de pureza, 602 µmol) en 3,0 ml de diclorometano se añadieron 600 µl (7,8 mmol) de ácido trifluoroacético y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Para la elaboración, la mezcla se concentró y se secó a presión reducida. En esta forma, se obtuvieron 220 mg (80% de pureza, 95% de la teoría) del compuesto del título, que se usó luego sin purificación adicional.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 0,87 min; MS (ESIpos): m /z = 309 $[M+H]^+$

Intermediario 132

Ácido (5RS)–2–[(6–Cianopiridin–3–il)metil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (racemato)



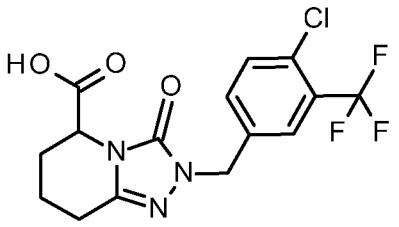
A una solución de (5RS)–2–[(6–cianopiridin–3–il)metil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo (racemato) (303 mg, 853 µmol) en 8,0 ml de diclorometano se añadieron 1,0 ml (13 mmol) de ácido trifluoroacético y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Para ulterior conversión, se añadieron otros 200 µl (2,6 mmol) y 100 µl (1,3 mmol) de ácido trifluoroacético y la mezcla se agitó durante otras 3,5 h y 2,5 h, respectivamente. (control de la conversión por HPLC y LC–MS). Para la elaboración, la mezcla se diluyó con diclorometano/agua y se extrajo. La fase acuosa se extrajo dos veces más con diclorometano y las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio, se concentraron y se secaron a presión reducida. Se obtuvieron 191 mg (67% de pureza, 50% de la teoría) del compuesto del título, que se convirtió luego como tal.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 0,72 min; MS (ESIpos): m /z = 300 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (0,84), –0,008 (6,61), 0,008 (6,11), 0,146 (0,76), 1,394 (4,32), 1,400 (16,00), 2,094 (1,18), 2,366 (0,89), 2,665 (0,82), 2,710 (0,84), 4,489 (1,34), 4,985 (1,87), 5,034 (4,55), 5,754 (1,79), 7,851 (0,71), 7,857 (0,76), 7,871 (1,00), 7,876 (0,95), 7,978 (0,74), 8,000 (1,24), 8,023 (1,58), 8,043 (1,26), 8,633 (1,26), 8,638 (1,26).

Intermediario 133

Ácido (5RS)–2–[4–cloro–3–(trifluorometil)bencil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (racemato)



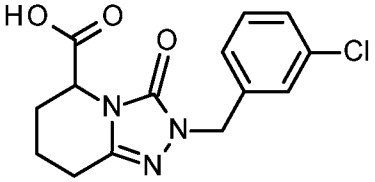
A una solución de (5RS)–2–[4–cloro–3–(trifluorometil)bencil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo (racemato) (332 mg, 97% de pureza, 746 µmol) en 7,0 ml de diclorometano se añadieron 700 µl (9,1 mmol) de ácido trifluoroacético y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Para ulterior conversión, se añadieron otros 200 µl (2,6 mmol) de ácido trifluoroacético y la mezcla se agitó también durante la noche. Para la elaboración, la mezcla se diluyó con diclorometano/agua y se extrajo. La fase acuosa se extrajo dos veces más con diclorometano y las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio, se concentraron y se secaron a presión reducida. Se obtuvieron 273 mg (94% de la teoría) del compuesto del título, que se usó luego como tal.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,50 min; MS (ESIpos): m /z = 376 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (0,97), –0,008 (8,63), 0,008 (7,66), 0,146 (0,97), 1,034 (1,14), 1,050 (1,12), 1,377 (3,67), 1,506 (1,07), 1,519 (1,07), 1,534 (0,97), 1,800 (0,90), 1,814 (1,34), 1,824 (1,34), 1,835 (1,09), 1,846 (1,14), 2,076 (1,56), 2,084 (2,31), 2,098 (3,87), 2,108 (3,57), 2,120 (1,92), 2,366 (0,73), 2,519 (2,21), 2,561 (2,04), 2,574 (2,04), 2,588 (1,53), 2,620 (1,53), 2,633 (2,36), 2,643 (1,68), 2,662 (0,97), 2,675 (1,34), 2,685 (0,71), 2,710 (0,75), 3,168 (1,00), 3,508 (2,38), 4,477 (2,63), 4,488 (4,98), 4,501 (2,58), 4,956 (16,00), 7,523 (2,31), 7,529 (2,38), 7,544 (2,99), 7,549 (3,06), 7,706 (5,16), 7,727 (4,21), 7,748 (5,47), 7,754 (5,23), 13,264 (0,73).

Intermediario 134

Ácido (5RS)–2–(3–clorobencil)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (racemato)



A una solución de (5RS)–2–(3–clorobencil)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo (racemato) (284 mg, 84% de pureza, 656 µmol) en 6,0 ml de diclorometano se añadieron 600 µl (7,8 mmol) de ácido trifluoroacético y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Para ulterior conversión, se añadieron otros 200 µl (2,6 mmol) de ácido trifluoroacético y la mezcla se agitó también durante la noche. Para la elaboración, la mezcla se diluyó con diclorometano/agua y se extrajo. La fase acuosa se extrajo dos veces más con diclorometano y las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio, se secaron

sobre sulfato de sodio, se concentraron y se secaron a presión reducida. 224 mg (83% de pureza, 92% de la teoría) del compuesto del título Se obtuvieron, que se convirtió luego como tal.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,20 min; MS (ESIpos): m /z = 308 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (1,79), –0,008 (16,00), 0,008 (14,92), 0,146 (1,88), 1,147 (1,13), 1,396 (0,56), 2,091 (0,71), 2,323 (0,56), 2,327 (0,89), 2,332 (0,66), 2,366 (1,46), 2,665 (0,80), 2,669 (1,04), 2,674 (0,94), 2,709 (1,55), 3,168 (1,55), 4,486 (0,89), 4,859 (3,48), 7,197 (0,56), 7,214 (0,71), 7,288 (0,99), 7,351 (0,85), 7,356 (2,02), 7,374 (0,89).

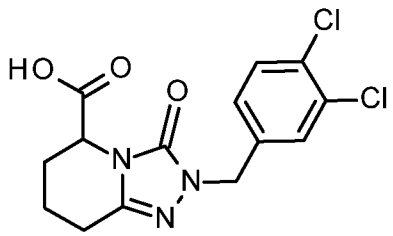
Síntesis alternativa:

(5RS)–2–(3–clorobencil)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de metilo (racemato) (63,0 mg, 196 µmol) se cargó inicialmente en THF (2,5 ml) e hidróxido de litio (23,4 mg, 979 µmol) disuelto en agua (2,5 ml) se añadió. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 65 h y luego agua y ácido clorhídrico acuoso 1 N se añadieron. La fase orgánica se removió y la fase acuosa se extrajo repetidamente con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. Se obtuvieron 55,0 mg (91% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,68 min; MS (ESIpos): m /z = 308 $[M+H]^+$

Intermediario 135

Ácido (5RS)–2–(3,4–Diclorobencil)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (racemato)



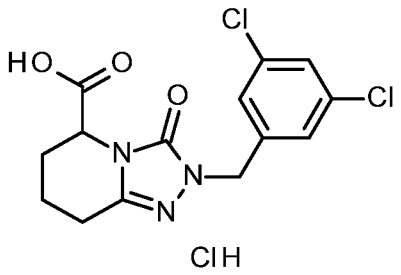
A una solución de (5RS)–2–(3,4–diclorobencil)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo (racemato) (330 mg, 78% de pureza, 646 µmol) en 8,0 ml de diclorometano se añadieron 900 µl (12 mmol) de ácido trifluoroacético y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Para ulterior conversión, se añadieron otros 100 µl (1,3 mmol) de ácido trifluoroacético se añadieron y la mezcla se agitó durante otras 5 h. Para la elaboración, la mezcla se diluyó con diclorometano/agua y se extrajo. La fase acuosa se extrajo dos veces más con diclorometano y las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio, se concentraron y se secaron a presión reducida. Se obtuvieron 282 mg (80% de pureza, > 100%) del compuesto del título, que se convirtió luego como tal.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,39 min; MS (ESIpos): m /z = 342 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,008 (0,99), 0,008 (0,93), 1,365 (0,65), 1,392 (6,32), 1,510 (0,93), 1,523 (0,96), 1,535 (1,07), 1,538 (0,85), 1,801 (0,81), 1,811 (1,13), 1,815 (1,18), 1,825 (1,21), 1,836 (1,01), 1,847 (1,01), 2,077 (1,57), 2,086 (2,08), 2,092 (2,91), 2,099 (3,24), 2,108 (3,04), 2,121 (1,63), 2,521 (1,06), 2,563 (1,64), 2,576 (1,70), 2,591 (1,29), 2,621 (1,34), 2,631 (1,97), 2,635 (2,09), 2,644 (1,52), 2,664 (0,79), 2,674 (1,03), 4,475 (2,28), 4,487 (4,46), 4,499 (2,26), 4,706 (0,69), 4,868 (16,00), 5,423 (1,28), 7,221 (2,81), 7,226 (2,94), 7,242 (3,18), 7,247 (3,31), 7,486 (4,76), 7,491 (4,55), 7,603 (7,05), 7,623 (6,45), 7,631 (0,66).

Intermediario 136

Clorhidrato del ácido (5RS)–2–(3,5–Diclorobencil)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (racemato)



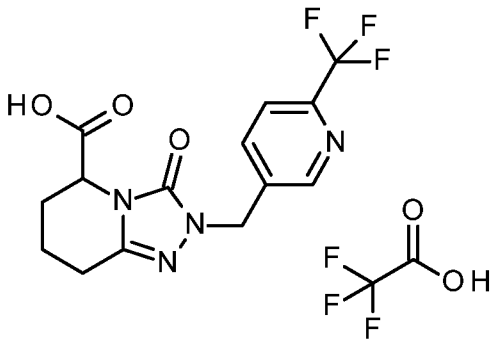
(5RS)–2–(3,5–diclorobencil)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo (racemato) (445 mg, 1,12 mmol) se disolvió en 1,4–dioxano (2,0 ml) y ácido clorhídrico disuelto en 1,4–dioxano (2,8 ml, 4,0 M, 11 mmol) se añadió. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y luego ácido clorhídrico disuelto en 1,4–dioxano (2,8 ml, 4,0 M, 11 mmol) se añadió otra vez. Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche, el solvente se removió a presión reducida y se obtuvieron 493 mg (79% de pureza, 92% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,80 min; MS (ESIpos): m /z = 342 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,008 (0,80), 0,008 (0,72), 1,175 (0,65), 1,192 (0,78), 1,235 (2,38), 1,395 (4,05), 1,406 (0,88), 1,477 (0,72), 1,496 (1,12), 1,512 (1,51), 1,525 (1,58), 1,540 (1,34), 1,553 (0,93), 1,572 (0,46), 1,808 (1,37), 1,820 (1,91), 1,831 (1,83), 1,842 (1,54), 1,853 (1,50), 1,909 (0,89), 1,988 (0,76), 2,086 (2,68), 2,100 (4,49), 2,107 (4,86), 2,116 (4,43), 2,128 (2,41), 2,560 (3,08), 2,574 (2,23), 2,587 (2,34), 2,602 (1,96), 2,635 (1,94), 2,646 (3,14), 2,656 (2,27), 2,676 (1,29), 2,686 (1,41), 2,698 (0,88), 3,365 (2,96), 3,451 (0,75), 3,463 (0,96), 3,475 (1,00), 3,492 (0,94), 3,504 (0,77), 3,515 (0,42), 3,656 (0,43), 3,667 (0,74), 3,679 (0,85), 3,690 (0,41), 3,699 (0,83), 3,713 (0,61), 4,377 (0,62), 4,490 (3,41), 4,503 (9,30), 4,514 (3,22), 4,768 (0,61), 4,845 (0,78), 4,886 (13,41), 4,931 (0,74), 7,279 (15,72), 7,284 (16,00), 7,299 (0,60), 7,303 (0,53), 7,347 (2,08), 7,352 (2,18), 7,414 (0,50), 7,419 (0,52), 7,451 (1,08), 7,533 (3,64), 7,538 (6,48), 7,543 (3,88), 11,356 (0,56), 13,281 (0,55).

Intermediario 137

Ácido (5RS)–3–Oxo–2–{[6–(trifluorometil)piridin–3–il]metil}–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico:ácido trifluoroacético (racemato)

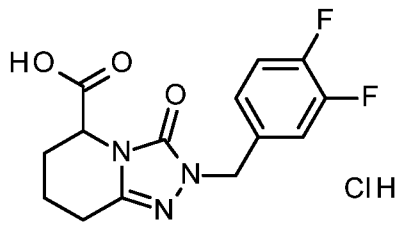


(5RS)–3–oxo–2–{[6–(trifluorometil)piridin–3–il]metil}–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo (racemato) (364 mg, 913 µmol) se disolvió en diclorometano (10 ml) y ácido trifluoroacético (1,1 ml, 14 mmol) se añadió a temperatura ambiente. Después de haber agitado la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche, el solvente se removió a presión reducida. Se obtuvieron 465 mg (> 100%) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,58 min; MS (ESIpos): m /z = 343 $[M+H]^+$

Intermediario 138

Clorhidrato de ácido (5RS)–2–(3,4–Difluorobencil)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (racemato)

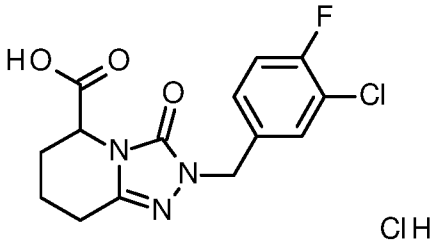


(5S,R)–2–(3,4–difluorobencil)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo (racemato) (451 mg, 1,23 mmol) se disolvió en 1,4–dioxano (10 ml, 120 mmol) y ácido clorhídrico disuelto en 1,4–dioxano (3,1 ml, 4,0 M, 12 mmol) se añadió. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 65 h y a 50 °C durante la noche. Ácido clorhídrico disuelto en 1,4–dioxano (3,1 ml, 4,0 M, 12 mmol) se añadió otra vez y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El solvente se removió a presión reducida y 420 mg (98% de la teoría) del compuesto del título.

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,008 (3,02), 0,008 (2,73), 1,393 (1,69), 1,810 (0,44), 2,098 (1,23), 2,107 (1,13), 2,327 (0,53), 2,562 (0,67), 2,575 (0,60), 2,589 (0,48), 2,621 (0,48), 2,631 (0,77), 2,642 (0,55), 2,670 (0,77), 3,568 (16,00), 4,472 (0,85), 4,484 (1,55), 4,496 (0,75), 4,849 (4,79), 7,101 (0,55), 7,236 (0,48), 7,265 (0,57), 7,285 (0,50), 7,370 (0,55), 7,392 (1,04), 7,398 (0,62), 7,413 (0,59), 7,419 (1,09), 7,440 (0,52).

Intermediario 139

Clorhidrato de ácido (5RS)–2–(3–cloro–4–fluorobencil)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (racemato)

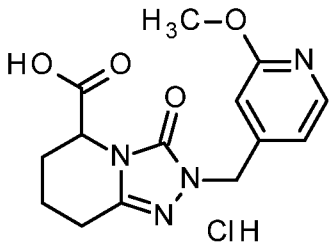


(5RS)–2–(3–cloro–4–fluorobencil)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo (racemato) (391 mg, 1,02 mmol) se disolvió en 1,4–dioxano (10 ml, 120 mmol) y ácido clorhídrico disuelto en 1,4–dioxano (2,6 ml, 4,0 M, 10 mmol) se añadió. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 65 h y a 50 °C durante 3 h. Ácido clorhídrico disuelto en 1,4–dioxano (1,3 ml, 4,0 M, 5 mmol) se añadió otra vez y la mezcla se agitó a 50 °C durante la noche. El solvente se removió a presión reducida y se obtuvieron 350 mg (94% de la teoría) del compuesto del título.

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,008 (1,11), 0,008 (1,07), 1,391 (4,37), 1,476 (0,51), 1,492 (0,77), 1,510 (1,08), 1,523 (1,11), 1,538 (0,96), 1,551 (0,66), 1,799 (0,95), 1,812 (1,39), 1,822 (1,40), 1,833 (1,20), 1,844 (1,17), 1,909 (1,18), 2,090 (3,55), 2,097 (3,78), 2,106 (3,58), 2,118 (1,94), 2,519 (1,90), 2,561 (1,92), 2,574 (1,91), 2,589 (1,51), 2,620 (1,53), 2,633 (2,43), 2,643 (1,77), 2,662 (0,94), 2,672 (1,24), 2,685 (0,72), 3,390 (0,80), 3,484 (0,41), 3,492 (0,65), 3,502 (0,60), 3,593 (0,97), 3,671 (0,58), 3,681 (0,64), 3,700 (0,63), 3,709 (0,46), 3,733 (0,41), 3,831 (0,41), 3,840 (0,70), 3,860 (0,72), 4,020 (0,56), 4,189 (0,69), 4,210 (0,69), 4,323 (0,51), 4,329 (0,91), 4,472 (2,61), 4,484 (4,91), 4,496 (2,54), 4,767 (0,52), 4,852 (16,00), 6,348 (0,77), 7,239 (1,31), 7,245 (1,45), 7,251 (1,51), 7,256 (1,74), 7,260 (2,09), 7,266 (2,12), 7,272 (1,95), 7,278 (1,93), 7,368 (3,87), 7,377 (0,46), 7,391 (4,96), 7,413 (2,96), 7,431 (2,61), 7,436 (2,49), 7,448 (2,69), 7,454 (2,57), 8,133 (0,53).

Intermediario 140

Clorhidrato de ácido (5RS)–2–[(2–Metoxipiridin–4–il)metil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (racemato)



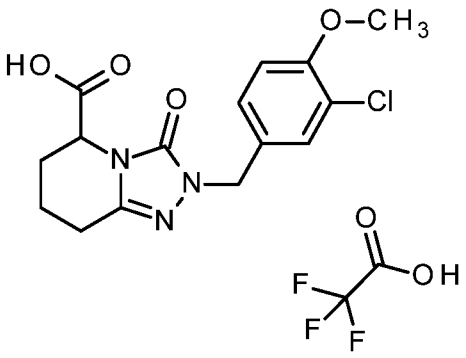
(5RS)–2–[(2–metoxipiridin–4–il)metil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo de metilo (racemato) (144 mg, 400 µmol) se disolvió en 1,4–dioxano (4,0 ml, 47 mmol) y ácido clorhídrico disuelto en 1,4–dioxano (1000 µl, 4,0 M, 4,0 mmol) se añadió. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 65 h y a 50 °C durante la noche. El solvente se removió a presión reducida y se obtuvieron 165 mg (> 100%) del compuesto del título.

1H–RMN (400 MHz, DMSO–d6): d [ppm] = 1,46 – 1,60 (m, 2H), 1,79 – 1,89 (m, 2H), 2,05 – 2,15 (m, 2H), 3,83 (s, 3H) 4,49 (d, 1H), 4,85 (d, 2H), 6,59 (s, 1H), 6,82 (d, 1H), 8,10 (d, 1H).

1,53 (s, 2H), 1,83 (s, 2H), 2,11 (br s, 5H), 2,63–2,71 (m, 5H), 3,83 (s, 3H), 4,49 (d, 2H), 4,68 (s, 1H), 4,66 – 4,70 (m, 1H), 4,85 (d, 2H), 6,04 (s, 1H), 6,59 (s, 1H), 6,82 (d, 1H), 7,32 (s, 1H), 8,10 (d, 1H).

Intermediario 141

Ácido (5RS)–2–(3–cloro–4–metoxibencil)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico:ácido trifluoroacético (racemato)



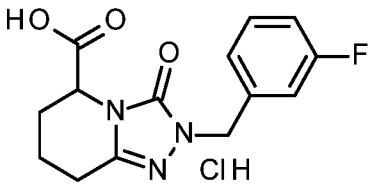
(5RS)–2–(3–cloro–4–metoxibencil)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo (racemato) (365 mg, 925 µmol) se disolvió en diclorometano (20 ml) y ácido trifluoroacético (710 µl, 9,3 mmol) se añadió a temperatura ambiente. Después de haber agitado la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 48 h, el solvente se removió a presión reducida. Se obtuvieron 454 mg (> 100%) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,66 min; MS (ESIpos): m /z = 338 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,008 (0,90), 0,008 (0,79), 1,111 (1,03), 1,157 (0,90), 1,175 (1,82), 1,193 (0,92), 1,228 (0,41), 1,391 (1,94), 1,474 (0,43), 1,488 (0,67), 1,508 (0,88), 1,522 (0,94), 1,535 (2,44), 1,550 (0,56), 1,790 (0,81), 1,802 (1,21), 1,813 (1,21), 1,824 (1,06), 1,835 (1,01), 1,848 (0,68), 1,988 (3,28), 2,067 (1,72), 2,080 (3,10), 2,087 (3,19), 2,096 (2,97), 2,108 (1,57), 2,520 (1,36), 2,563 (1,66), 2,577 (1,26), 2,609 (1,33), 2,620 (2,11), 2,631 (1,48), 2,650 (0,75), 2,661 (1,03), 2,673 (0,66), 2,690 (0,53), 2,731 (2,17), 2,890 (2,79), 4,021 (0,77), 4,039 (0,76), 4,458 (2,30), 4,470 (4,46), 4,482 (2,24), 4,771 (16,00), 5,753 (1,45), 7,094 (4,56), 7,115 (6,97), 7,185 (3,46), 7,190 (3,61), 7,206 (2,20), 7,211 (2,39), 7,298 (5,41), 7,303 (4,82).

Intermediario 142

Clorhidrato de ácido (5RS)–2–(3–Fluorobencil)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (racemato)

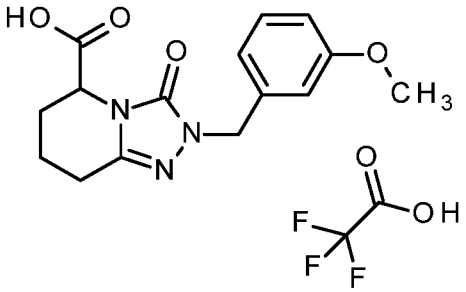


(5RS)–2–(3–fluorobencil)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo (racemato) (150 mg, 432 µmol) se disolvió en 1,4–dioxano (4,3 ml, 51 mmol) y ácido clorhídrico disuelto en 1,4–dioxano (1,1 ml, 4,0 M, 4,3 mmol) se añadió. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 65 h. Ácido clorhídrico disuelto en 1,4–dioxano (1,1 ml, 4,0 M, 4,3 mmol) se añadió otra vez y la mezcla se agitó a 50 °C durante la noche. El solvente se removió a presión reducida y se obtuvieron 165 mg (89% de pureza, > 100%) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,59 min; MS (ESIpos): m /z = 292 $[M+H]^+$

Intermediario 143

Ácido (5RS)–2–(3–Metoxibencil)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico:ácido trifluoroacético (racemato)



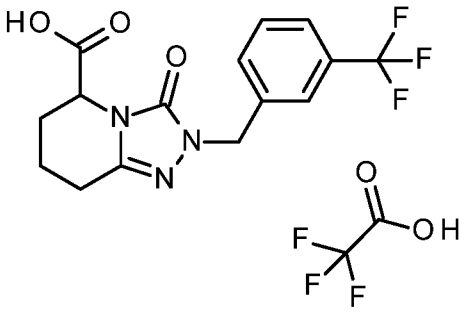
(5RS)–2–(3–metoxibencil)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo (racemato) (340 mg, 947 µmol) se disolvió en diclorometano (20 ml) y ácido trifluoroacético (730 µl, 9,5 mmol) se añadió a temperatura ambiente. Después de haber agitado la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche, el solvente se removió a presión reducida. Se obtuvieron 435 mg (> 100%) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,04 min; MS (ESIpos): m /z = 304 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,008 (1,85), 0,008 (1,73), 1,111 (1,34), 1,399 (3,15), 1,482 (0,86), 1,515 (1,77), 1,534 (5,41), 1,544 (1,65), 1,557 (1,10), 1,576 (0,53), 1,797 (1,69), 1,810 (2,41), 1,820 (2,43), 1,831 (2,06), 1,843 (1,97), 1,855 (1,32), 1,988 (0,50), 2,047 (0,43), 2,075 (3,45), 2,088 (6,07), 2,095 (6,31), 2,105 (5,87), 2,117 (3,12), 2,328 (0,42), 2,524 (1,98), 2,569 (3,23), 2,583 (2,50), 2,613 (2,67), 2,626 (4,07), 2,636 (2,95), 2,655 (1,45), 2,666 (2,17), 2,678 (1,24), 3,696 (0,64), 3,705 (0,58), 3,750 (0,42), 3,765 (1,85), 4,466 (4,47), 4,477 (8,57), 4,490 (4,32), 4,759 (1,51), 4,799 (16,00), 4,805 (15,56), 4,845 (1,43), 5,398 (0,68), 5,753 (4,67), 6,789 (14,05), 6,809 (6,64), 6,824 (4,19), 6,830 (3,47), 6,845 (4,90), 6,851 (4,14), 7,220 (6,34), 7,240 (8,92), 7,259 (4,69).

Intermediario 144

Ácido (5RS)–3–Oxo–2–[3–(trifluorometil)bencil]–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico:ácido trifluoroacético (racemato)



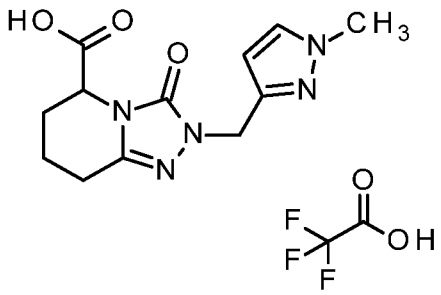
(5RS)–3–oxo–2–[3–(trifluorometil)bencil]–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo (racemato) (388 mg, 975 µmol) se disolvió en diclorometano (20 ml) y ácido trifluoroacético (750 µl, 9,8 mmol) se añadió a temperatura ambiente. Después de haber agitado la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche, ácido trifluoroacético (750 µl, 9,8 mmol) se añadió otra vez. Después de agitar a 40 °C durante 2 h, el solvente se removió a presión reducida. Se obtuvieron 534 mg (> 100%) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,34 min; MS (ESIpos): m /z = 342 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,110 (0,81), 1,385 (1,82), 1,535 (3,66), 1,815 (1,57), 2,100 (4,20), 2,328 (0,90), 2,562 (2,17), 2,575 (2,21), 2,590 (1,50), 2,634 (2,53), 2,674 (1,98), 4,482 (2,72), 4,493 (5,55), 4,506 (2,60), 4,958 (16,00), 7,525 (2,56), 7,544 (4,75), 7,569 (2,81), 7,588 (5,17), 7,615 (6,53), 7,649 (4,29), 7,668 (2,58).

Intermediario 145

Ácido (5RS)–2–[(1–Metil–1H–pirazol–3–il)metil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico:ácido trifluoroacético (racemato)

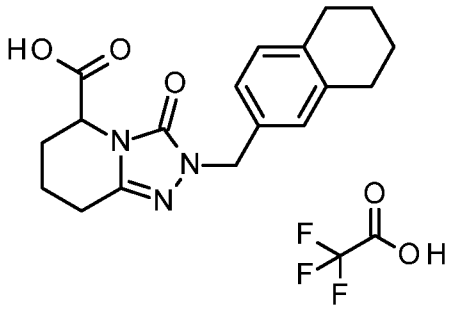


(5RS)–2–[(1–metil–1H–pirazol–3–il)metil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo (racemato) (150 mg, 450 µmol) se disolvió en diclorometano (3,0 ml) y ácido trifluoroacético (350 µl, 4,5 mmol) se añadió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego ácido trifluoroacético (350 µl, 4,5 mmol) se añadió otra vez. Después de haber agitado la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche, el solvente se removió a presión reducida. Se obtuvieron 170 mg (97% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,36 min; MS (ESIpos): m /z = 278 $[M+H]^+$

Intermediario 146

Ácido (5RS)–3–Oxo–2–(5,6,7,8–tetrahidronaftalen–2–ilmetil)–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico:ácido trifluoroacético (racemato)

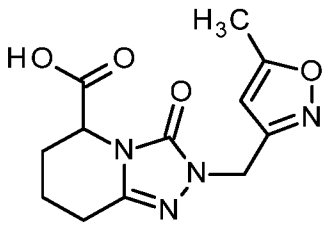


(5RS)–3–oxo–2–(5,6,7,8–tetrahidronaftalen–2–ilmetil)–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo (racemato) (280 mg, 730 µmol) se disolvió en diclorometano (5,0 ml) y ácido trifluoroacético (2,0 ml, 26 mmol) se añadió a temperatura ambiente. Después de haber agitado la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche, el solvente se removió a presión reducida. Se obtuvieron 320 mg (94% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,81 min; MS (ESIpos): m /z = 328 $[M+H]^+$

Intermediario 147

Ácido (5RS)–2–[(5–Metil–1,2–oxazol–3–il)metil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (racemato)



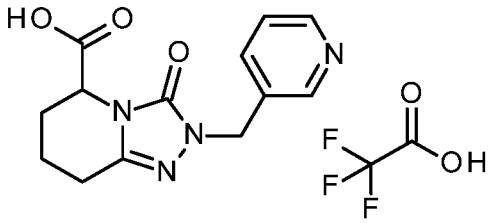
(5RS)–2–[(5–metil–1,2–oxazol–3–il)metil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de metilo (racemato) (412 mg, 1,41 mmol) se cargó inicialmente en THF (14 ml) e hidróxido de litio (169 mg, 7,05 mmol) disuelto en agua (4,0 ml) se añadió. Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y luego se mezcló con agua, ácido clorhídrico acuoso 1 N y solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. Se obtuvieron 136 mg (83% de pureza, 29% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 0,67 min; MS (ESIpos): m /z = 279 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,157 (1,10), 1,174 (2,26), 1,181 (0,48), 1,192 (1,13), 1,356 (2,56), 1,405 (0,76), 1,499 (0,43), 1,513 (0,60), 1,526 (0,61), 1,541 (0,53), 1,797 (0,52), 1,809 (0,79), 1,820 (0,78), 1,831 (0,66), 1,842 (0,64), 1,908 (2,86), 1,988 (4,00), 2,083 (1,98), 2,089 (2,11), 2,099 (2,04), 2,111 (1,09), 2,201 (1,26), 2,369 (16,00), 2,561 (1,03), 2,573 (1,03), 2,587 (0,81), 2,617 (0,84), 2,629 (1,39), 2,639 (0,93), 2,659 (0,50), 2,670 (0,78), 4,020 (0,97), 4,038 (0,95), 4,426 (0,98), 4,441 (1,01), 4,450 (1,39), 4,462 (2,65), 4,474 (1,38), 4,807 (0,40), 4,847 (6,28), 4,852 (6,39), 4,892 (0,41), 6,069 (3,43), 6,180 (0,58).

Intermediario 148

Ácido (5RS)–3–Oxo–2–(piridin–3–ilmetil)–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico:ácido trifluoroacético (racemato)

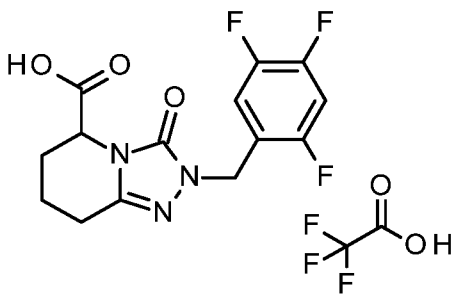


(5RS)–3–oxo–2–(piridin–3–ilmetil)–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo (racemato) (366 mg, 1,11 mmol) se disolvió en diclorometano (10 ml) y ácido trifluoroacético (1,7 ml, 22 mmol) se añadió a temperatura ambiente. Después de haber agitado la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche, el solvente se removió a presión reducida. Se obtuvieron 442 mg (83% de pureza, 29% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 9): R_t = 3,31 min; MS (ESIpos): m /z = 275 $[M+H]^+$

Intermediario 149

Ácido (5RS)–3–Oxo–2–(2,4,5–trifluorobencil)–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico:ácido trifluoroacético (racemato)

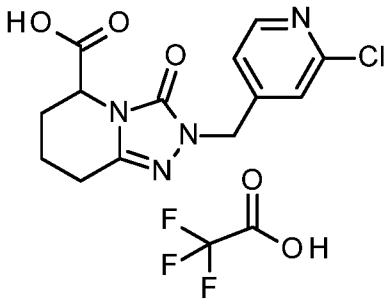


(5RS)–3–oxo–2–(2,4,5–trifluorobencil)–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo (racemato) (390 mg, 1,02 mmol) se disolvió en diclorometano (8 ml) y ácido trifluoroacético (3,3 ml, 43 mmol) se añadió a temperatura ambiente. Después de haber agitado la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche, el solvente se removió a presión reducida. Se obtuvieron 445 mg (95% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,17 min; MS (ESIpos): m /z = 328 $[M+H]^+$

Intermediario 150

Ácido (5RS)–2–[(2–cloropiridin–4–il)metil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico:ácido trifluoroacético (racemato)

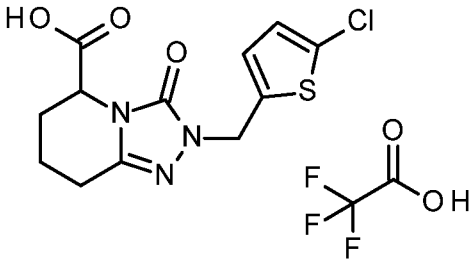


(5RS)–2–[(2–cloropiridin–4–il)metil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo (racemato) (490 mg, 1,34 mmol) se disolvió en diclorometano (12 ml, 190 mmol) y ácido trifluoroacético (1,9 ml, 25 mmol) se añadió a temperatura ambiente. Después de haber agitado la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche, el solvente se removió a presión reducida. Se obtuvieron 581 mg (94% de pureza, 96% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,50 min; MS (ESIpos): m /z = 309 $[M+H]^+$

Intermediario 151

Ácido (5RS)–2–[(5–cloro–2–tienil)metil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico:ácido trifluoroacético (racemato)



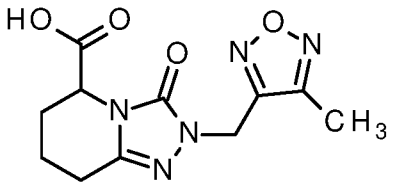
(5RS)–2–[(5–cloro–2–tienil)metil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo (racemato) (414 mg, 1,12 mmol) se disolvió en diclorometano (10 ml, 160 mmol) y ácido trifluoroacético (1,7 ml, 22 mmol) se añadió a temperatura ambiente. Después de haber agitado la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 5 horas, el solvente se removió a presión reducida. Se obtuvieron 516 mg (> 100%) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,16 min; MS (ESIpos): m /z = 314 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,110 (1,14), 1,384 (7,34), 1,535 (2,17), 1,568 (1,23), 1,802 (2,23), 1,814 (2,29), 1,824 (1,91), 2,058 (3,54), 2,071 (5,97), 2,081 (5,66), 2,328 (1,63), 2,366 (0,97), 2,565 (2,91), 2,578 (2,97), 2,592 (2,34), 2,623 (2,46), 2,635 (3,91), 2,646 (2,66), 2,675 (2,77), 2,710 (1,09), 4,438 (5,80), 4,451 (9,29), 4,463 (5,60), 4,555 (2,31), 4,906 (1,54), 4,945 (15,09), 4,951 (16,00), 4,986 (2,40), 5,560 (1,09), 6,916 (7,37), 6,926 (10,03), 6,973 (13,74), 6,983 (9,74), 7,020 (0,63), 7,079 (0,63).

Intermediario 152

Ácido (5RS)–2–[(4–Metil–1,2,5–oxadiazol–3–il)metil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (racemato)

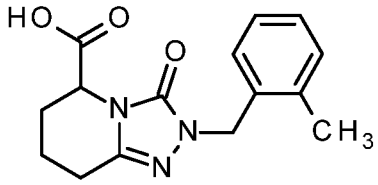


(5RS)–2–[(4–metil–1,2,5–oxadiazol–3–il)metil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de metilo (racemato) (281 mg, 958 µmol) se cargó inicialmente en THF (5,0 ml) e hidróxido de litio (115 mg, 4,79 mmol) disuelto en agua se añadió. Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y luego se mezcló con agua, ácido clorhídrico acuoso 1 N y solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. Se obtuvieron 91,0 mg (88% de pureza, 30% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 0,61 min; MS (ESIpos): m /z = 280 $[M+H]^+$

Intermediario 153

Ácido (5RS)–2–(2–Metilbencil)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (racemato)

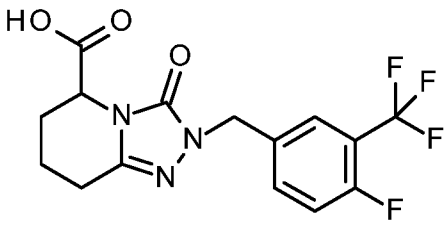


(5RS)–2–(2–metilbencil)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de metilo (racemato) (196 mg, 650 µmol) se cargó inicialmente en THF (5,0 ml) e hidróxido de litio (77,9 mg, 3,25 mmol) disuelto en agua se añadió. Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y luego se mezcló con agua, ácido clorhídrico acuoso 1 N y solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. Se obtuvieron 150 mg (80% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 0,88 min; MS (ESIpos): m /z = 288 $[M+H]^+$

Intermediario 154

Ácido (5RS)–2–[4–Fluoro–3–(trifluorometil)bencil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (racemato)



(5RS)–2–[4–fluoro–3–(trifluorometil)bencil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de metilo (racemato) (569 mg, 1,52 mmol) se cargó inicialmente en THF (8,0 ml) e hidróxido de litio (183 mg, 7,62 mmol) disuelto en agua se añadió. Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y luego se mezcló con agua, ácido clorhídrico acuoso 1 N y solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. Se obtuvieron 251 mg (94% de pureza, 43% de la teoría) del compuesto del título.

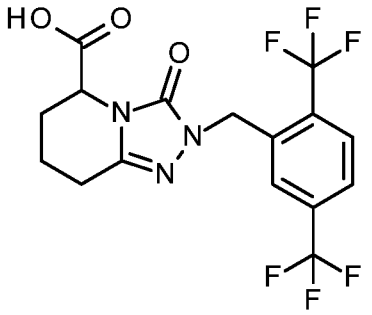
LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,77 min; MS (ESIpos): m /z = 360 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,008 (2,89), 0,008 (2,76), 1,157 (2,61), 1,170 (1,52), 1,175 (5,50), 1,193 (2,73), 1,559 (1,10), 1,748 (1,40), 1,905 (1,45), 1,948 (1,17), 1,988 (10,96), 2,129 (1,67), 2,159 (1,21), 2,328 (0,45), 2,458 (0,96), 2,473 (1,31), 2,595 (2,13), 2,634 (1,08), 2,670 (0,46), 3,314 (0,58), 4,003 (0,74), 4,021 (2,44), 4,039

(2,45), 4,056 (0,80), 4,319 (2,46), 4,328 (2,44), 4,549 (0,88), 4,918 (16,00), 7,458 (2,32), 7,480 (3,39), 7,506 (3,05), 7,587 (1,95), 7,600 (2,29), 7,678 (3,14), 7,696 (3,13).

Intermediario 155

Ácido (5RS)–2–[2,5–Bis(trifluorometil)bencil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (racemato)



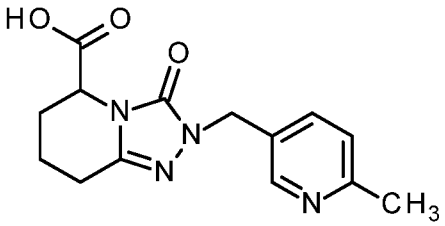
(5RS)–2–[2,5–bis(trifluorometil)bencil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de metilo (racemato) (634 mg, 1,50 mmol) se cargó inicialmente en THF (8,0 ml) e hidróxido de litio (179 mg, 7,48 mmol) disuelto en agua se añadió. Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y luego se mezcló con agua, ácido clorhídrico acuoso 1 N y solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. Se obtuvieron 242 mg (91% de pureza, 36% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,86 min; MS (ESIpos): m /z = 410 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (0,54), –0,008 (4,55), 0,008 (3,70), 0,146 (0,50), 1,170 (2,38), 1,234 (0,54), 1,573 (1,56), 1,755 (1,93), 1,949 (1,55), 1,988 (2,59), 2,153 (2,28), 2,188 (1,65), 2,328 (1,13), 2,367 (0,71), 2,611 (2,68), 2,666 (1,51), 2,710 (0,66), 3,313 (2,26), 3,405 (1,49), 4,038 (0,40), 4,324 (2,78), 4,746 (1,49), 4,911 (2,40), 5,082 (16,00), 7,649 (8,11), 7,912 (3,70), 7,932 (6,12), 8,013 (7,38), 8,033 (4,99), 8,065 (1,22), 8,098 (0,71).

Intermediario 156

Ácido (5RS)–2–[(6–Metilpiridin–3–il)metil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (racemato)



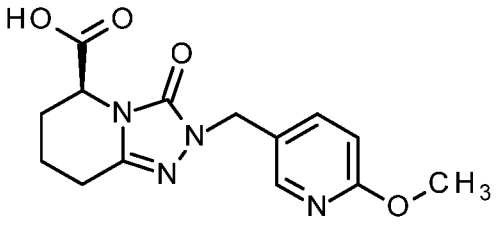
(5RS)–2–[(6–metilpiridin–3–il)metil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de metilo (racemato) (231 mg, 764 µmol) se cargó inicialmente en THF (5,0 ml) e hidróxido de litio (91,5 mg, 3,82 mmol) disuelto en agua se añadió. Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y luego se mezcló con agua, ácido clorhídrico acuoso 1 N y solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. La fase acuosa se concentró y suspended con tetrahidrofurano/etanol (1/1). Los sólidos se eliminaron y el filtrado se concentró para dar el producto. Se obtuvieron 262 mg (> 100%) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,19 min; MS (ESIpos): m /z = 288 $[M]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (0,62), –0,008 (5,32), 0,008 (4,64), 0,146 (0,68), 1,038 (7,69), 1,055 (16,00), 1,072 (8,00), 1,356 (2,60), 1,743 (0,97), 1,760 (2,83), 1,776 (0,99), 2,090 (0,88), 2,328 (0,88), 2,366 (0,48), 2,561 (2,65), 2,620 (0,56), 2,670 (0,90), 2,710 (0,48), 3,413 (3,17), 3,431 (8,60), 3,448 (8,67), 3,466 (3,40), 3,585 (1,73), 3,601 (3,05), 3,618 (1,62), 4,465 (0,59), 4,475 (1,11), 4,936 (1,69), 8,492 (0,70).

Intermediario 157

Ácido (5RS)–2–[(6–Metoxipiridin–3–il)metil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (racemato)

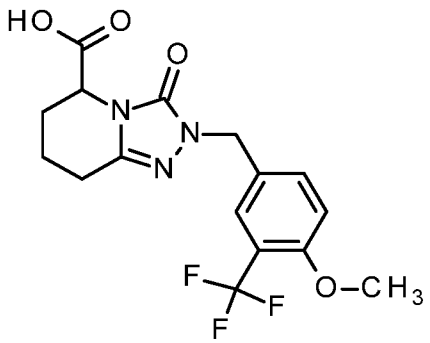


(5RS)–2–[(6–metoxipiridin–3–il)metil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de metilo (racemato) (202 mg, 636 µmol) se cargó inicialmente en THF (5,0 ml) e hidróxido de litio (76,1 mg, 3,18 mmol) disuelto en agua se añadió. Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y luego se mezcló con agua, ácido clorhídrico acuoso 1 N y solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. Se obtuvieron 45 mg (23% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 0,78 min; MS (ESIpos): m /z = 305 $[M]^+$

Intermediario 158

Ácido (5RS)–2–[4–Metoxi–3–(trifluorometil)bencil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (racemato)



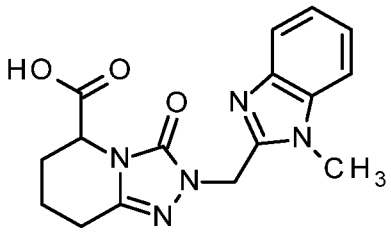
(5RS)–2–[4–metoxi–3–(trifluorometil)bencil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de metilo (racemato) (305 mg, 791 µmol) se cargó inicialmente en THF (8,0 ml) e hidróxido de litio (94,8 mg, 3,96 mmol) disuelto en agua se añadió. Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y luego se mezcló con agua, ácido clorhídrico acuoso 1 N y solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. Se obtuvieron 151 mg (51% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,34 min; MS (ESIpos): m /z = 372 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,008 (1,34), 0,008 (1,63), 1,157 (2,20), 1,175 (4,44), 1,192 (2,26), 1,529 (0,44), 1,785 (0,53), 1,797 (0,50), 1,807 (0,43), 1,819 (0,43), 1,988 (8,02), 2,045 (0,43), 2,079 (1,23), 2,088 (1,19), 2,562 (0,66), 2,598 (0,58), 2,610 (0,95), 2,620 (0,64), 2,650 (0,43), 3,869 (16,00), 4,002 (0,65), 4,020 (1,93), 4,038 (1,92), 4,056 (0,63), 4,419 (0,71), 4,429 (0,98), 4,835 (7,06), 7,223 (1,56), 7,244 (1,81), 7,498 (1,32), 7,520 (4,16).

Intermediario 159

Ácido (5RS)–2–[(1–Metil–1H–bencimidazol–2–il)metil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (racemato)

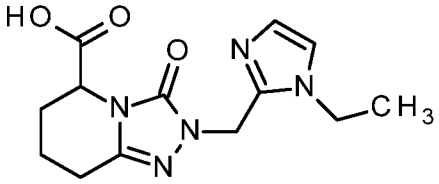


(5RS)–2–[(1–metil–1H–bencimidazol–2–il)metil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de metilo (racemato) (137 mg, 401 µmol) se cargó inicialmente en THF (3,0 ml) e hidróxido de litio (48,1 mg, 2,01 mmol) disuelto en agua se añadió. Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y luego se mezcló con agua, ácido clorhídrico acuoso 1 N y solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. Se obtuvieron 120 mg (91% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 0,60 min; MS (ESIpos): m /z = 328 $[M+H]^+$

Intermediario 160

Ácido (5RS)–2–[(1–Etil–1H–imidazol–2–il)metil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (racemato)

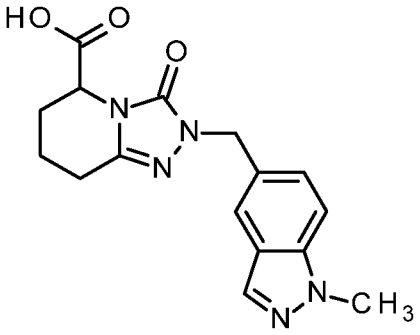


(5RS)–2–[(1–etil–1H–imidazol–2–il)metil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de metilo (racemato) (54,0 mg, 177 µmol) se cargó inicialmente en THF (2,0 ml) e hidróxido de litio (21,2 mg, 884 µmol) disuelto en agua se añadió. Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y luego se mezcló con agua, ácido clorhídrico acuoso 1 N y solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. Se obtuvieron 80,0 mg (60% de pureza, 93% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 9): R_t = 3,44 min; MS (ESIpos): m /z = 292 $[M+H]^+$

Intermediario 161

Ácido (5RS)–2–[(1–Metil–1H–indazol–5–il)metil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (racemato)



(5RS)–2–[(1–metil–1H–indazol–5–il)metil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de metilo (racemato) (87,0 mg, 98% de pureza, 250 µmol) se cargó inicialmente en THF (2,5 ml) e hidróxido de litio (29,9 mg, 1,25 mmol) disuelto en agua se añadió. Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida a temperatura ambiente y luego se mezcló con agua, ácido clorhídrico acuoso 1 N y solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo.

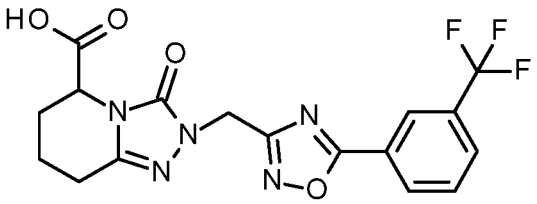
Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. Se obtuvieron 67,0 mg (80% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 0,87 min; MS (ESIpos): m /z = 328 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,008 (0,92), 0,008 (0,91), 1,157 (1,12), 1,175 (2,28), 1,192 (1,13), 1,796 (0,45), 1,807 (0,50), 1,908 (0,74), 1,988 (4,27), 2,082 (1,22), 2,327 (0,41), 2,523 (2,15), 2,565 (0,61), 2,596 (0,54), 2,608 (0,89), 2,619 (0,60), 2,648 (0,42), 2,669 (0,50), 4,002 (0,41), 4,021 (16,00), 4,038 (1,11), 4,457 (0,87), 4,468 (1,72), 4,481 (0,89), 4,916 (3,28), 4,921 (3,27), 7,294 (1,26), 7,298 (1,26), 7,316 (1,45), 7,320 (1,49), 7,580 (1,84), 7,608 (2,57), 8,004 (3,39), 13,222 (0,63).

Intermediario 162

Ácido (5RS)–3–Oxo–2–({5–[3–(trifluorometil)fenil]–1,2,4–oxadiazol–3–il}metil)–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (racemato)



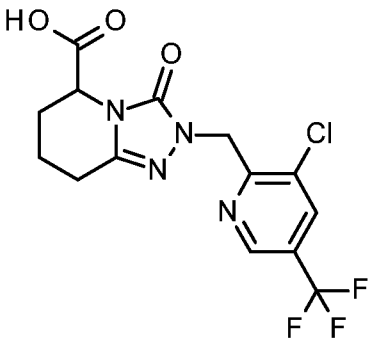
(5RS)–3–oxo–2–({5–[3–(trifluorometil)fenil]–1,2,4–oxadiazol–3–il}metil)–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de metilo (racemato) (640 mg, 1,51 mmol) se cargó inicialmente en THF (15 ml) e hidróxido de litio (181 mg, 7,56 mmol) disuelto en agua se añadió. Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida a temperatura ambiente y luego se mezcló con agua, ácido clorhídrico acuoso 1 N y solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. Se obtuvieron 588 mg (88% de pureza, 84% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,42 min; MS (ESIpos): m /z = 410 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,008 (1,41), 0,008 (1,36), 1,094 (1,28), 1,157 (4,33), 1,175 (8,82), 1,193 (4,46), 1,519 (0,93), 1,533 (1,05), 1,546 (1,17), 1,556 (1,03), 1,570 (0,87), 1,582 (0,66), 1,803 (0,93), 1,814 (1,46), 1,825 (1,48), 1,836 (1,29), 1,847 (1,23), 1,861 (0,85), 1,909 (2,18), 1,989 (16,00), 2,084 (2,29), 2,096 (4,23), 2,107 (4,15), 2,120 (2,23), 2,520 (2,12), 2,562 (2,37), 2,577 (1,87), 2,589 (1,95), 2,604 (1,50), 2,631 (1,58), 2,642 (2,66), 2,654 (1,73), 2,673 (1,07), 2,684 (1,24), 2,697 (0,66), 3,396 (0,92), 4,003 (1,25), 4,021 (3,77), 4,039 (3,73), 4,056 (1,23), 4,485 (2,76), 4,498 (5,49), 4,509 (2,71), 4,654 (0,81), 4,936 (1,26), 5,001 (1,44), 5,059 (3,19), 5,099 (10,70), 5,126 (10,72), 5,166 (3,27), 7,875 (2,15), 7,894 (4,91), 7,914 (3,01), 8,100 (3,54), 8,120 (3,11), 8,327 (5,27), 8,391 (3,58), 8,411 (3,46), 13,270 (1,29).

Intermediario 163

Ácido (5RS)–2–{[3–cloro–5–(trifluorometil)piridin–2–il]metil}–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (racemato)



(5RS)–2–{[3–cloro–5–(trifluorometil)piridin–2–il]metil}–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de metilo (racemato) (293 mg, 750 µmol) se cargó inicialmente en THF (6,0 ml) e hidróxido de litio (89,8 mg, 3,75 mmol) disuelto en agua se añadió. Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y luego se mezcló con agua, ácido clorhídrico acuoso 1 N y solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas

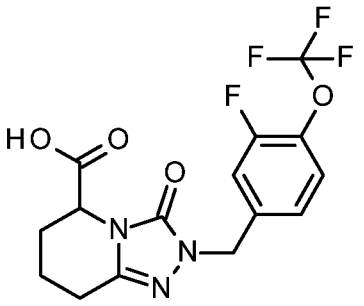
combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. Se obtuvieron 243 mg (86% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,16 min; MS (ESIpos): m /z = 377 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,175 (0,73), 1,988 (1,31), 2,079 (0,50), 2,091 (0,90), 2,101 (0,88), 2,107 (0,79), 2,558 (0,47), 2,610 (0,60), 2,621 (0,40), 4,466 (0,65), 4,479 (1,30), 4,491 (0,64), 5,151 (2,36), 5,155 (2,31), 5,753 (16,00), 8,487 (1,31), 8,491 (1,32), 8,903 (1,28), 8,905 (1,29).

Intermediario 164

Ácido (5RS)–2–[3–Fluoro–4–(trifluorometoxi)bencil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (racemato)

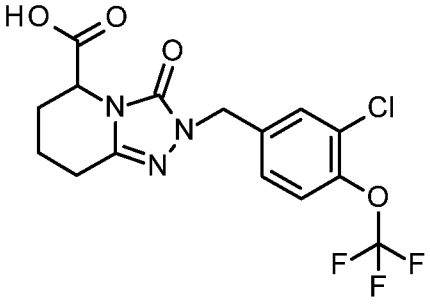


(5RS)–2–[3–fluoro–4–(trifluorometoxi)bencil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de metilo (racemato) (263 mg, 676 µmol) se cargó inicialmente en THF (5,0 ml) e hidróxido de litio (80,9 mg, 3,38 mmol) disuelto en agua se añadió. Después de agitar a temperatura ambiente durante 72 horas, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida a temperatura ambiente y luego se mezcló con agua, ácido clorhídrico acuoso 1 N y solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. Se obtuvieron 180 mg (71% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,43 min; MS (ESIpos): m /z = 376 $[M+H]^+$

Intermediario 165

Ácido (5RS)–2–[3–cloro–4–(trifluorometoxi)bencil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (racemato)



(5RS)–2–[3–cloro–4–(trifluorometoxi)bencil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de metilo (racemato) (293 mg, 99% de pureza, 715 µmol) se cargó inicialmente en THF (7,2 ml) e hidróxido de litio (85,6 mg, 3,57 mmol) disuelto en agua se añadió. Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 horas, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y luego se mezcló con agua, ácido clorhídrico acuoso 1 N y solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. Se obtuvieron 85,0 mg (29% de la teoría) del compuesto del título.

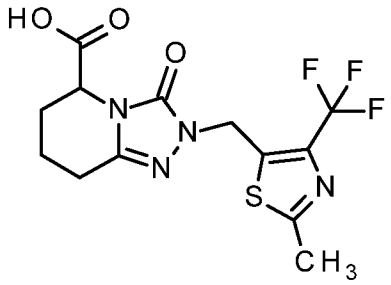
LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,55 min; MS (ESIpos): m /z = 391 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (0,78), –0,008 (7,90), 0,008 (6,70), 0,146 (0,88), 1,038 (0,50), 1,055 (1,00), 1,073 (0,50), 1,157 (1,52), 1,164 (0,90), 1,175 (3,06), 1,182 (1,88), 1,193 (1,64), 1,200 (0,90), 1,235 (0,48), 1,513 (0,96), 1,526 (0,98), 1,819 (1,28), 1,829 (1,24), 1,839 (1,04), 1,851 (1,04), 1,908 (12,72), 1,988 (5,68), 2,102 (3,40), 2,112 (3,14), 2,124 (1,72), 2,328 (0,90), 2,366 (0,68), 2,518 (3,92), 2,523 (3,12), 2,569 (1,76), 2,582 (1,78),

2,596 (1,36), 2,628 (1,36), 2,639 (2,16), 2,650 (1,68), 2,670 (1,68), 2,679 (1,30), 2,692 (0,64), 2,710 (0,66), 3,431 (3,30), 3,449 (3,50), 4,003 (0,46), 4,021 (1,34), 4,038 (1,36), 4,056 (0,50), 4,157 (0,42), 4,164 (0,42), 4,481 (2,44), 4,493 (4,72), 4,505 (2,42), 4,908 (16,00), 7,326 (3,02), 7,332 (2,84), 7,348 (3,62), 7,353 (3,38), 7,531 (5,82), 7,536 (5,94), 7,545 (3,42), 7,549 (3,28), 7,566 (2,76), 7,570 (2,58).

Intermediario 166

Ácido (5RS)–2–{[2–Metil–4–(trifluorometil)–1,3–tiazol–5–il]metil}–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (racemato)



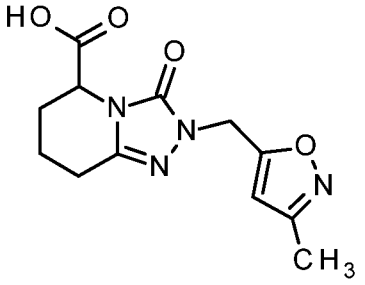
(5RS)–2–{[2–metil–4–(trifluorometil)–1,3–tiazol–5–il]metil}–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de metilo (racemato) (380 mg, 1,01 mmol) se cargó inicialmente en THF (10 ml) e hidróxido de litio (121 mg, 5,05 mmol) disuelto en agua se añadió. Después de agitar a temperatura ambiente durante 3 horas, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y luego se mezcló con agua, ácido clorhídrico acuoso 1 N y solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. Se obtuvieron 156 mg (41% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,61 min; MS (ESIpos): m /z = 363 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,008 (1,08), 0,008 (0,89), 1,157 (2,79), 1,175 (5,61), 1,193 (2,81), 1,356 (0,90), 1,797 (0,50), 1,810 (0,50), 1,820 (0,40), 1,832 (0,41), 1,908 (0,41), 1,988 (10,16), 2,050 (0,44), 2,064 (0,79), 2,075 (1,54), 2,086 (1,45), 2,097 (0,74), 2,343 (0,59), 2,519 (1,18), 2,563 (0,72), 2,576 (0,73), 2,590 (0,59), 2,627 (0,71), 2,643 (16,00), 2,670 (0,82), 2,679 (0,57), 4,003 (0,80), 4,021 (2,41), 4,038 (2,39), 4,056 (0,77), 4,431 (0,85), 4,441 (1,46), 4,455 (0,85), 5,162 (3,10).

Intermediario 167

Ácido (5RS)–2–[(3–Metil–1,2–oxazol–5–il)metil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (racemato)



(5RS)–2–[(3–metil–1,2–oxazol–5–il)metil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de metilo (racemato) (259 mg, 86% de pureza, 762 µmol) se cargó inicialmente en THF (7,7 ml) e hidróxido de litio (91,2 mg, 3,81 mmol) disuelto en agua se añadió. Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y luego se mezcló con agua, ácido clorhídrico acuoso 1 N y solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. Se obtuvieron 101 mg (90% de pureza, 43% de la teoría) del compuesto del título.

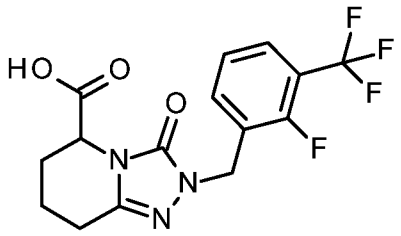
LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 0,64 min; MS (ESIpos): m /z = 279 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,008 (1,37), 0,008 (1,35), 1,157 (0,64), 1,175 (1,32), 1,192 (0,66), 1,812 (0,53), 1,823 (0,54), 1,834 (0,46), 1,845 (0,44), 1,908 (0,48), 1,988 (2,37), 2,071 (0,84), 2,084 (1,48), 2,093 (1,42), 2,100 (1,31), 2,113 (0,67), 2,201 (16,00), 2,226 (0,83), 2,524 (0,85), 2,567 (0,76), 2,580 (0,76), 2,594 (0,61), 2,621

(0,61), 2,633 (0,96), 2,644 (0,67), 2,664 (0,43), 2,674 (0,56), 4,020 (0,57), 4,038 (0,55), 4,455 (1,00), 4,467 (1,96), 4,479 (1,00), 4,495 (0,61), 4,509 (0,60), 4,636 (0,43), 4,973 (4,04), 4,978 (4,07), 6,210 (0,49), 6,234 (3,48).

Intermediario 168

Ácido (5RS)–2–[2–Fluoro–3–(trifluorometil)bencil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (racemato)

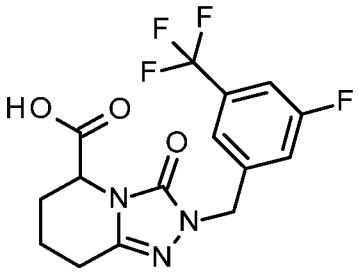


(5RS)–2–[2–fluoro–3–(trifluorometil)bencil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de metilo (racemato) (184 mg, 493 µmol) se cargó inicialmente en THF (3,0 ml) e hidróxido de litio (59,0 mg, 2,46 mmol) disuelto en agua se añadió. Después de agitar a temperatura ambiente durante 72 horas, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y luego se mezcló con agua, ácido clorhídrico acuoso 1 N y solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. Se obtuvieron 166 mg (94% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,35 min; MS (ESIpos): m /z = 360 $[M+H]^+$

Intermediario 169

Ácido (5RS)–2–[3–Fluoro–5–(trifluorometil)bencil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (racemato)

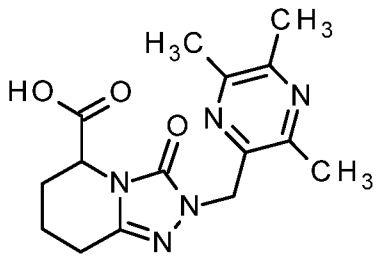


(5RS)–2–[3–fluoro–5–(trifluorometil)bencil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de metilo (racemato) (154 mg, 413 µmol) se cargó inicialmente en THF (3,0 ml) e hidróxido de litio (49,4 mg, 2,06 mmol) disuelto en agua se añadió. Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y luego se mezcló con agua, ácido clorhídrico acuoso 1 N y solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. Se obtuvieron 124 mg (84% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,39 min; MS (ESIpos): m /z = 360 $[M+H]^+$

Intermediario 170

Ácido (5RS)–3–Oxo–2–[(3,5,6–trimetilpirazin–2–il)metil]–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (racemato)

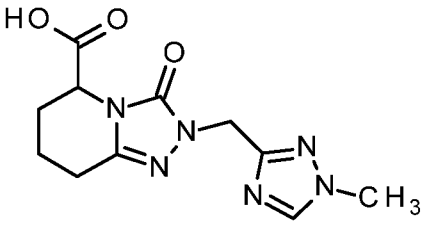


(5RS)–3–oxo–2–[(3,5,6–trimetilpirazin–2–il)metil]–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de metilo (racemato) (179 mg, 540 µmol) se cargó inicialmente en THF (5,0 ml) e hidróxido de litio (64,7 mg, 2,70 mmol) disuelto en agua se añadió. Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y luego se mezcló con agua, ácido clorhídrico acuoso 1 N y solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. Se obtuvieron 80,0 mg (47% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 0,65 min; MS (ESIpos): m /z = 318 $[M+H]^+$

Intermediario 171

Ácido (5RS)–2–[(1–Metil–1H–1,2,4–triazol–3–il)metil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (racemato)



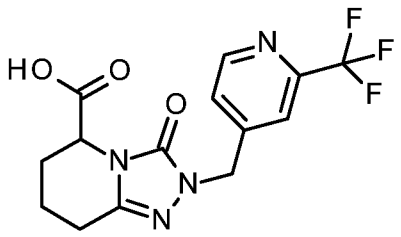
(5RS)–2–[(1–metil–1H–1,2,4–triazol–3–il)metil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de metilo (racemato) (176 mg, 74% de pureza, 446 µmol) se cargó inicialmente en THF (4,5 ml) e hidróxido de litio (53,4 mg, 2,23 mmol) disuelto en agua se añadió. Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y luego se mezcló con agua, ácido clorhídrico acuoso 1 N y solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. La fase acuosa se concentró y así se obtuvieron 268 mg (76% de pureza, > 100%) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 9): R_t = 3,37 min; MS (ESIpos): m /z = 279 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (0,54), –0,008 (3,90), 0,146 (0,46), 1,592 (0,57), 1,705 (0,76), 1,857 (0,54), 2,119 (0,81), 2,166 (3,04), 2,329 (0,89), 2,368 (0,50), 2,452 (1,14), 2,670 (0,80), 2,712 (0,42), 3,041 (1,56), 3,407 (1,18), 3,815 (16,00), 3,839 (0,43), 3,851 (0,70), 3,924 (2,27), 4,152 (0,95), 4,672 (1,53), 4,688 (0,46), 4,710 (2,53), 4,758 (1,03), 4,815 (2,91), 4,854 (1,76), 8,345 (0,57), 8,360 (3,83), 8,675 (0,64), 11,177 (0,50).

Intermediario 172

Ácido (5RS)–3–Oxo–2–{[2–(trifluorometil)piridin–4–il]metil}–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (enantiómero 1)



(5RS)–3–oxo–2–{[2–(trifluorometil)piridin–4–il]metil}–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de metilo (enantiómero 1) (279 mg, 783 µmol) se cargó inicialmente en THF (5,0 ml) e hidróxido de litio (93,8 mg, 3,92 mmol) disuelto en agua se añadió. Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche, la mezcla de reacción

se concentró a presión reducida y luego se mezcló con agua, ácido clorhídrico acuoso 1 N y solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. Se obtuvieron 180 mg (67% de la teoría) del compuesto del título.

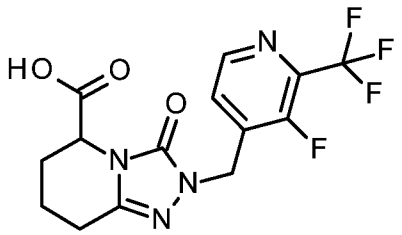
LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 0,95 min; MS (ESIpos): m /z = 343 $[M+H]^+$

La configuración (5S) fue asignada sobre la base de la elucidación de la estructura cristalina para el Ejemplo 26, 108, 113, 157, 237, 358 y 454.

Ácido (5S)–3–Oxo–2–{[2–(trifluorometil)piridin–4–il]metil}–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico

Intermediario 173

Ácido (5RS)–2–{[3–Fluoro–2–(trifluorometil)piridin–4–il]metil}–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (enantiómero 1)



(5RS)–2–{[3–fluoro–2–(trifluorometil)piridin–4–il]metil}–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de metilo (enantiómero 1) (181 mg, 484 µmol) se cargó inicialmente en THF (3,0 ml) e hidróxido de litio (57,9 mg, 2,42 mmol) disuelto en agua se añadió. Después de agitar a temperatura ambiente durante 72 horas, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y luego se mezcló con agua, ácido clorhídrico acuoso 1 N y solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. Se obtuvieron 150 mg (86% de la teoría) del compuesto del título.

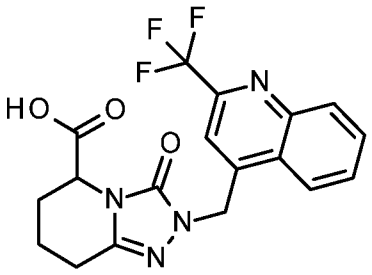
LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 0,89 min; MS (ESIpos): m /z = 361 $[M+H]^+$

La configuración (5S) fue asignada sobre la base de la elucidación de la estructura cristalina para el Ejemplo 26, 108, 113, 157, 237, 358 y 454.

Ácido (5S)–2–{[3–Fluoro–2–(trifluorometil)piridin–4–il]metil}–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico

Intermediario 174

Ácido (5RS)–3–Oxo–2–{[2–(trifluorometil)quinolin–4–il]metil}–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (enantiómero 1)



(5RS)–3–oxo–2–{[2–(trifluorometil)quinolin–4–il]metil}–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de metilo (enantiómero 1) (111 mg, 273 µmol) se cargó inicialmente en THF (3,0 ml) e hidróxido de litio (32,7 mg, 1,37 mmol) disuelto en agua se añadió. Después de agitar a temperatura ambiente durante 72 horas, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y luego se mezcló con agua, ácido clorhídrico acuoso 1 N y solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. Se obtuvieron 94,0 mg (88% de la teoría) del compuesto del título.

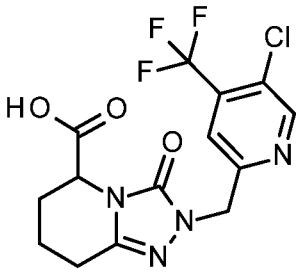
LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,76 min; MS (ESIpos): m /z = 393 $[M+H]^+$

La configuración (5S) fue asignada sobre la base de la elucidación de la estructura cristalina para el Ejemplo 26, 108, 113, 157, 237, 358 y 454.

Ácido (5S)–3–Oxo–2–{[2–(trifluorometil)quinolin–4–il]metil}–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico

Intermediario 175

Ácido (5RS)–2–{[5–cloro–4–(trifluorometil)piridin–2–il]metil}–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (enantiómero 1)



(5RS)–2–{[5–cloro–4–(trifluorometil)piridin–2–il]metil}–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de metilo (enantiómero 1) (269 mg, 688 µmol) se cargó inicialmente en THF (3,0 ml) e hidróxido de litio (82,4 mg, 3,44 mmol) disuelto en agua se añadió. Después de agitar a temperatura ambiente durante 72 horas, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y luego se mezcló con agua, ácido clorhídrico acuoso 1 N y solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. Se obtuvieron 100 mg (39% de la teoría) del compuesto del título.

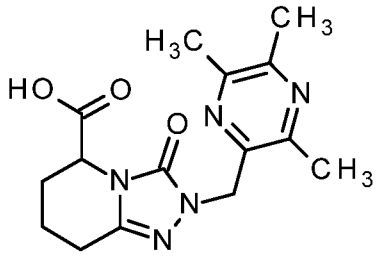
LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,29 min; MS (ESIpos): m /z = 377 $[M+H]^+$

La configuración (5S) fue asignada sobre la base de la elucidación de la estructura cristalina para el Ejemplo 26, 108, 113, 157, 237, 358 y 454.

Ácido (5S)–2–{[5–cloro–4–(trifluorometil)piridin–2–il]metil}–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico

Intermediario 176

Ácido (5RS)–3–Oxo–2–[(3,5,6–trimetilpirazin–2–il)metil]–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (enantiómero 1)

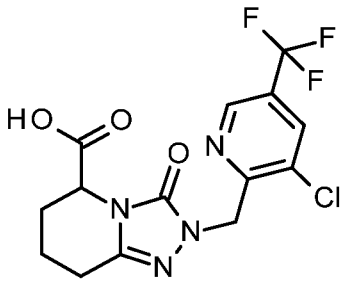


(5RS)–3–oxo–2–[(3,5,6–trimetilpirazin–2–il)metil]–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de metilo (enantiómero 1) (261 mg, 788 µmol) se cargó inicialmente en THF (5,0 ml) e hidróxido de litio (94,3 mg, 3,94 mmol) disuelto en agua se añadió. Después de agitar a temperatura ambiente durante 72 horas, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y luego se mezcló con agua, ácido clorhídrico acuoso 1 N y solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. Se obtuvieron 124 mg (50% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 0,77 min; MS (ESIpos): m /z = 318 $[M+H]^+$

Intermediario 177

Ácido (5RS)–2–{[3–cloro–5–(trifluorometil)piridin–2–il]metil}–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (enantiómero 1)

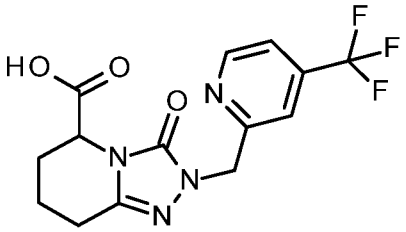


(5RS)–2–{[3–cloro–5–(trifluorometil)piridin–2–il]metil}–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de metilo (enantiómero 1) (216 mg, 553 µmol) se cargó inicialmente en THF (4,0 ml) e hidróxido de litio (66,2 mg, 2,76 mmol) disuelto en agua se añadió. Después de agitar a temperatura ambiente durante 72 horas, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y luego se mezcló con agua, ácido clorhídrico acuoso 1 N y solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. Se obtuvieron 181 mg (87% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,21 min; MS (ESIpos): m /z = 377 $[M+H]^+$

Intermediario 178

Ácido (5RS)–3–Oxo–2–{[4–(trifluorometil)piridin–2–il]metil}–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (enantiómero 1)



(5RS)–3–oxo–2–{[4–(trifluorometil)piridin–2–il]metil}–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de metilo (enantiómero 1) (275 mg, 770 µmol) se cargó inicialmente en THF (10 ml) e hidróxido de litio (92,2 mg, 3,85 mmol) disuelto en agua se añadió. Después de agitar a temperatura ambiente durante 5 horas, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y luego se mezcló con agua, ácido clorhídrico acuoso 1 N y solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. Se obtuvieron 247 mg (94% de la teoría) del compuesto del título.

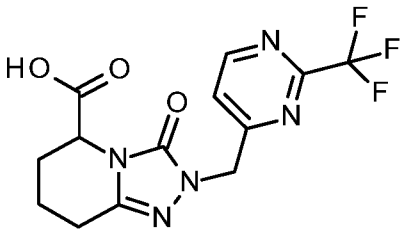
LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,59 min; MS (ESIpos): m /z = 343 $[M+H]^+$

La configuración (5S) fue asignada sobre la base de la elucidación de la estructura cristalina para el Ejemplo 26, 108, 113, 157, 237, 358 y 454.

Ácido (5S)–3–Oxo–2–{[4–(trifluorometil)piridin–2–il]metil}–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico

Intermediario 179

Ácido (5RS)–3–Oxo–2–{[2–(trifluorometil)pirimidin–4–il]metil}–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (enantiómero 1)



(5RS)–3–oxo–2–{[2–(trifluorometil)pirimidin–4–il]metil}–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de metilo (enantiómero 1) (49,5 mg, 139 µmol) se cargó inicialmente en THF (2,0 ml) e hidróxido de litio (16,6 mg, 693 µmol) disuelto en agua se añadió. Después de agitar a temperatura ambiente durante 5 horas, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y luego se mezcló con agua, ácido clorhídrico acuoso 1 N y solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. Se obtuvieron 45,0 mg (95% de la teoría) del compuesto del título.

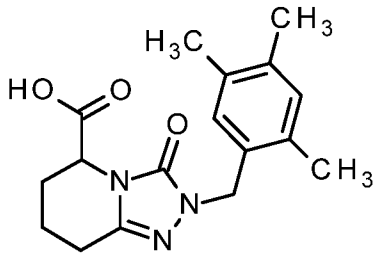
LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,55 min; MS (ESIpos): m /z = 344 $[M+H]^+$

La configuración (5S) fue asignada sobre la base de la elucidación de la estructura cristalina para el Ejemplo 26, 108, 113, 157, 237, 358 y 454.

Ácido (5S)–3–Oxo–2–{[2–(trifluorometil)pirimidin–4–il]metil}–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico

Intermediario 180

Ácido (5RS)–3–Oxo–2–(2,4,5–trimetilbencil)–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (enantiómero 1)



(5RS)–3–oxo–2–(2,4,5–trimetilbencil)–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de metilo (enantiómero 1) (198 mg, 601 µmol) se cargó inicialmente en THF (2,0 ml) e hidróxido de litio (72,0 mg, 3,01 mmol) disuelto en agua se añadió. Después de agitar a temperatura ambiente durante 72 horas, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y luego se mezcló con agua, ácido clorhídrico acuoso 1 N y solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. Se obtuvieron 189 mg (99% de la teoría) del compuesto del título.

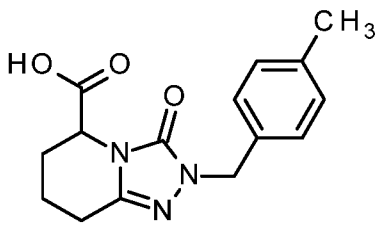
LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 1,05 min; MS (ESIpos): m /z = 316 $[M+H]^+$

La configuración (5S) fue asignada sobre la base de la elucidación de la estructura cristalina para el Ejemplo 26, 108, 113, 157, 237, 358 y 454.

Ácido (5S)–3–Oxo–2–(2,4,5–trimetilbencil)–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico

Intermediario 181

Ácido (5RS)–2–(4–Metilbencil)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (enantiómero 1)



(5RS)–2–(4–metilbencil)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de metilo (enantiómero 1) (1,05 g, 3,48 mmol) se cargó inicialmente en THF (29 ml) e hidróxido de litio (417 mg, 17,4 mmol) disuelto en agua se añadió. Después de agitar durante la noche, la mezcla de reacción se mezcló a temperatura ambiente con agua, ácido clorhídrico acuoso 1 N y solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se removió y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. Se obtuvieron 733 mg (73% de la teoría) del compuesto del título.

Síntesis alternativa:

(5RS)–2–(4–metilbencil)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo (enantiómero 1) (2,65 g, 7,72 mmol) se disolvió en diclorometano (45 ml) y ácido trifluoroacético (45 ml, 580 mmol) se añadió a temperatura ambiente. Después de haber agitado la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche, el solvente se removió a presión reducida. El residuo se extrajo en diclorometano y se mezcló con agua. La fase orgánica se removió y la fase acuosa se extrajo dos veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se filtraron y el filtrado se concentró. Se obtuvieron 2,16 g (97% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 0,91 min; MS (ESIpos): m /z = 288 $[M+H]^+$

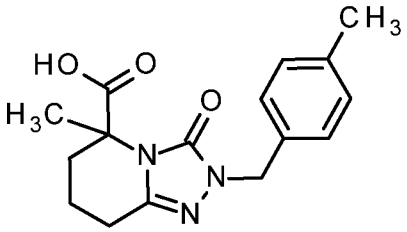
^{1}H–RMN (500 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,356 (0,56), 2,065 (0,43), 2,072 (0,54), 2,076 (0,79), 2,082 (0,79), 2,089 (0,76), 2,100 (0,41), 2,271 (8,20), 2,526 (0,56), 2,612 (0,50), 3,321 (0,68), 4,449 (0,65), 4,458 (1,21), 4,468 (0,62), 4,770 (2,95), 7,128 (16,00).

La configuración (5S) fue asignada sobre la base de la elucidación de la estructura cristalina para el Ejemplo 26, 108, 113, 157, 237, 358 y 454.

Ácido (5S)–2–(4–Metilbencil)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico

Intermediario 182

Ácido (5RS)–5–Metil–2–(4–metilbencil)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (racemato)

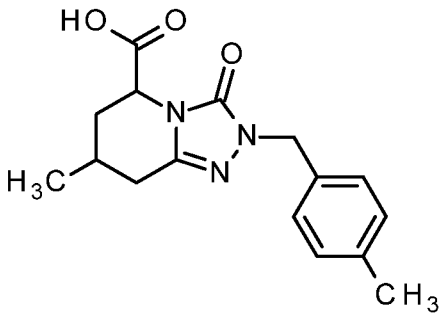


(5RS)–5–metil–2–(4–metilbencil)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de metilo (racemato) (32,0 mg, 101 µmol) se cargó inicialmente en THF (1,0 ml) e hidróxido de litio (12,1 mg, 507 µmol) disuelto en agua se añadió. Después de agitar a temperatura ambiente durante 72 horas, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida a temperatura ambiente y luego se mezcló con agua, ácido clorhídrico acuoso 1 N y solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. Se obtuvieron 30,0 mg (98% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 0,98 min; MS (ESIpos): m /z = 302 $[M+H]^+$

Intermediario 183

Ácido (5RS,7RS)–7–Metil–2–(4–metilbencil)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (mezcla diastereomérica; 4 isómeros)



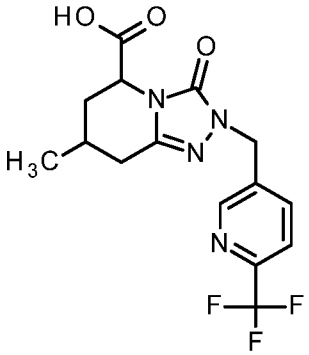
(5RS,7RS)–7–metil–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo (mezcla diastereomérica; 4 isómeros) (150 mg, 592 µmol) se cargó inicialmente en acetonitrilo (6,0 ml). Carbonato de cesio (289 mg, 888 µmol) y 1–(bromometil)–4–metilbenceno (115 mg, 622 µmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar durante la noche, la mezcla de reacción se mezcló a temperatura ambiente con agua y acetato de etilo. La fase orgánica se removió y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de magnesio y se filtraron y el filtrado se concentró. El residuo se disolvió en diclorometano (5 ml) y ácido trifluoroacético (2,5 ml) se añadió a temperatura ambiente. Después de haber agitado la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche, el solvente se removió a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Procedimiento 10). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 120 mg (67% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,73 min; MS (ESIpos): m /z = 302 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,008 (0,53), 0,008 (0,47), 1,004 (3,87), 1,021 (4,00), 1,438 (0,57), 1,471 (0,61), 1,785 (0,92), 1,861 (0,40), 2,133 (0,60), 2,162 (0,50), 2,174 (0,69), 2,202 (0,57), 2,244 (0,44), 2,270 (10,91), 2,602 (0,51), 2,609 (0,51), 2,642 (0,45), 2,649 (0,43), 4,233 (0,46), 4,249 (0,53), 4,258 (0,53), 4,275 (0,45), 4,746 (5,02), 4,780 (0,47), 4,795 (0,45), 7,132 (16,00).

Intermediario 184

Ácido (5RS,7RS)–7–Metil–3–oxo–2–{[6–(trifluorometil)piridin–3–il]metil}–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (mezcla diastereomérica; 4 isómeros)



(5S,7S)–7–metil–3–oxo–2–{[6–(trifluorometil)piridin–3–il]metil}–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo (mezcla diastereomérica; 4 isómeros) (383 mg, 929 µmol) se disolvió en diclorometano (5,0 ml) y ácido trifluoroacético (5,0 ml, 65 mmol) se añadió a temperatura ambiente. Después de haber agitado la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2,5 h, el solvente se removió a presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano y se lavó con agua. La fase acuosa se extrajo con diclorometano, se saturó con cloruro de sodio y se extrajo una vez más con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se filtraron y el filtrado se concentró. Se obtuvieron 325 mg (92% de la teoría) del compuesto del título.

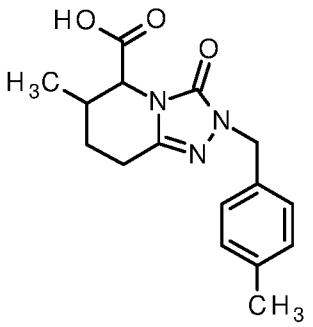
LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,18 min; MS (ESIpos): m /z = 357 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,008 (4,92), 0,008 (2,52), 1,015 (15,45), 1,032 (15,37), 1,237 (0,63), 1,324 (0,45), 1,407 (3,53), 1,444 (1,27), 1,471 (2,46), 1,499 (1,90), 1,504 (2,44), 1,532 (1,40), 1,920 (1,12), 1,927 (1,22), 1,936 (1,30), 1,946 (1,16), 1,954 (1,10), 2,181 (2,72), 2,209 (2,30), 2,221 (3,18), 2,250 (3,93), 2,265 (1,63), 2,282 (1,40), 2,298 (1,26), 2,328 (0,46), 2,519 (2,23), 2,524 (2,06), 2,637 (2,03), 2,643 (2,06), 2,673 (1,93), 2,683 (1,64), 3,566 (1,59), 3,686 (0,42), 4,306 (2,98), 4,322 (3,48), 4,332 (3,20), 4,348 (2,66), 4,835 (1,62), 5,016 (16,00), 5,040

(0,46), 5,754 (1,60), 7,899 (2,66), 7,918 (9,08), 7,919 (8,98), 7,931 (5,18), 7,936 (4,87), 7,952 (1,45), 7,956 (1,45), 8,670 (5,04).

Intermediario 185

Ácido (5RS,6RS)–6–Metil–2–(4–metilbencil)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (mezcla diastereomérica; 4 isómeros)

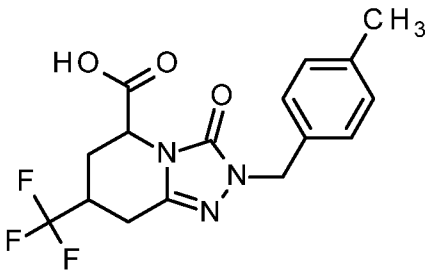


(5RS,6RS)–6–metil–2–(4–metilbencil)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de etilo (mezcla diastereomérica; 4 isómeros) (108 mg, 328 µmol) se cargó inicialmente en THF (1,5 ml) e hidróxido de litio (19,6 mg, 820 µmol) disuelto en agua (750 µl) se añadió. Después de agitar durante la noche, la mezcla de reacción se mezcló a temperatura ambiente con solución acuosa saturada de cloruro de amonio y ácido clorhídrico acuoso 1 N. La fase orgánica se removió y la fase acuosa se extrajo tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se filtraron y el filtrado se concentró. Se obtuvieron 95,3 mg (67% de pureza, 65% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 8): R_t = 1,88 min; MS (ESIpos): m /z = 302 $[M+H]^+$

Intermediario 186

Ácido (5RS,7RS)–2–(4–Metilbencil)–3–oxo–7–(trifluorometil)–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (mezcla diastereomérica; 4 isómeros)

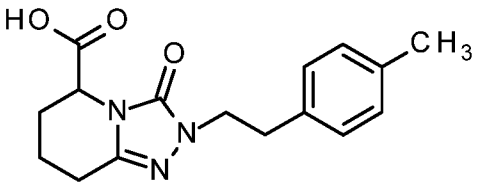


(5RS,7RS)2–(4–metilbencil)–3–oxo–7–(trifluorometil)–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de etilo (mezcla diastereomérica; 4 isómeros) (102 mg, 265 µmol) se cargó inicialmente en THF (1,0 ml) e hidróxido de litio (15,9 mg, 663 µmol) disuelto en agua (500 µl) se añadió. Después de agitar durante la noche, la mezcla de reacción se mezcló a temperatura ambiente con solución acuosa saturada de cloruro de amonio y diclorometano/i–propanol 1/5. La fase orgánica se removió y la fase acuosa se extrajo dos veces con diclorometano/i–propanol 1/5. La fase acuosa se mezcló con ácido clorhídrico acuoso 1 N y se extrajo tres veces con diclorometano/i–propanol 1/5. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se filtraron y el filtrado se concentró. Se obtuvieron 98 mg (82% de pureza, 83% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 1,06 min; MS (ESIpos): m /z = 356 $[M+H]^+$

Intermediario 187

Ácido (5RS)–2–[2–(4–Metilfenil)etil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (racemato)



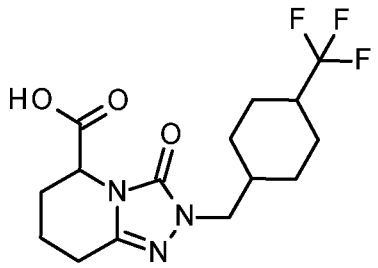
(5RS)–2–[2–(4–metilfenil)etil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de metilo (racemato) (90,0 mg, 285 µmol) se cargó inicialmente en THF (3,0 ml) e hidróxido de litio (34,2 mg, 1,43 mmol) disuelto en agua se añadió. Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida a temperatura ambiente y luego se mezcló con agua, ácido clorhídrico acuoso 1 N y solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. Se obtuvieron 82,0 mg (95% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,27 min; MS (ESIpos): m /z = 302 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,150 (0,41), –0,008 (3,22), 0,008 (2,98), 0,146 (0,44), 1,908 (1,11), 1,988 (0,63), 2,071 (0,92), 2,256 (9,10), 2,327 (0,53), 2,523 (1,85), 2,580 (0,53), 2,643 (0,69), 2,674 (0,63), 2,862 (1,04), 2,881 (2,28), 2,900 (1,16), 3,765 (0,63), 3,783 (1,52), 3,803 (1,33), 3,823 (0,53), 4,389 (0,63), 4,400 (1,22), 4,413 (0,61), 7,084 (16,00), 13,178 (0,58).

Intermediario 188

Ácido (5RS)–3–Oxo–2–{[4–(trifluorometil)ciclohexil]metil}–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (mezcla diastereomérica; 4 isómeros)



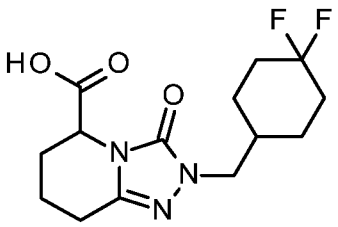
A una solución de (5RS)–3–oxo–2–{[4–(trifluorometil)ciclohexil]metil}–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo (mezcla diastereomérica; 4 isómeros) (465 mg, 1,15 mmol) en 20 ml de diclorometano se añadieron 2,0 ml (26 mmol) de ácido trifluoroacético y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Para la elaboración, la mezcla se ajustó hasta pH 3 con solución 3 N de hidróxido de sodio mientras se enfriaba con un baño de hielo y la agitación vigorosa, se diluyó con diclorometano/agua y se extrajo. La fase acuosa se extrajo dos veces más con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron y se secaron a presión reducida. Se obtuvieron 327 mg (82% de la teoría) del compuesto del título (en forma de una mezcla cis/trans racémica), que se convirtió luego como tal.

LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,78 min; MS (ESIpos): m /z = 348 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (1,44), –0,008 (12,24), 0,008 (10,19), 0,146 (1,37), 1,007 (1,88), 1,038 (2,38), 1,061 (1,44), 1,149 (2,53), 1,189 (2,71), 1,220 (2,78), 1,253 (1,77), 1,284 (0,94), 1,395 (6,68), 1,405 (3,32), 1,412 (2,20), 1,479 (7,12), 1,498 (9,86), 1,508 (5,85), 1,521 (7,22), 1,531 (5,74), 1,546 (5,89), 1,561 (4,66), 1,571 (3,61), 1,586 (4,88), 1,595 (5,96), 1,605 (8,52), 1,617 (7,01), 1,624 (7,77), 1,643 (10,76), 1,676 (4,01), 1,804 (3,29), 1,816 (3,72), 1,828 (4,80), 1,859 (3,65), 1,900 (1,95), 2,079 (7,58), 2,088 (6,79), 2,100 (3,68), 2,332 (2,09), 2,366 (1,91), 2,569 (2,93), 2,583 (2,20), 2,619 (2,31), 2,630 (4,01), 2,642 (2,53), 2,670 (2,74), 2,710 (1,48), 3,289 (7,19), 3,427 (2,74), 3,443 (2,85), 3,457 (3,97), 3,462 (4,19), 3,474 (4,19), 3,501 (1,12), 3,519 (0,98), 3,563 (16,00), 3,581 (15,67), 3,609 (3,14), 3,622 (3,61), 3,628 (3,40), 3,642 (3,11), 3,678 (0,61), 4,412 (2,13), 4,424 (5,53), 4,435 (5,16), 4,447 (1,95), 13,170 (3,58).

Intermediario 189

Ácido (5RS)–2–[(4,4–Difluorociclohexil)metil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (racemato)



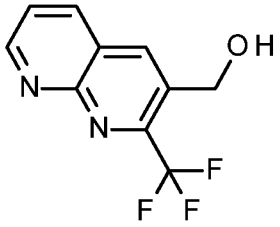
A una solución de (5S)–2–[(4,4–difluorociclohexil)metil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo (racemato) (41,2 mg, 111 µmol) en 2,0 ml de diclorometano se añadieron 90 µl (1,2 mmol) de ácido trifluoroacético y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. Posteriormente, otros 120 µl (1,6 mmol) de ácido trifluoroacético se añadieron y la mezcla se agitó luego durante la noche (control de la conversión por HPLC). Para la elaboración, la mezcla se ajustó hasta pH 3 con NaOH 3 N mientras se enfriaba con un baño de hielo y la agitación vigorosa, se diluyó con diclorometano/agua y se extrajo. La fase acuosa se extrajo dos veces más con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron y se secaron a presión reducida. En esta forma, se obtuvieron 30,5 mg (87% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,08 min; MS (ESIpos): m /z = 316 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (1,97), –0,008 (16,00), 0,008 (14,35), 0,146 (1,78), 1,227 (3,20), 1,396 (2,42), 1,515 (1,65), 1,694 (4,48), 1,806 (4,07), 1,975 (2,74), 2,085 (5,12), 2,327 (1,51), 2,366 (1,46), 2,558 (3,84), 2,571 (3,06), 2,634 (3,25), 2,675 (2,51), 2,709 (1,46), 3,286 (9,65), 3,523 (12,53), 3,541 (12,48), 4,417 (3,20), 4,428 (6,13), 4,441 (3,25), 5,754 (1,60), 13,179 (2,88).

Intermediario 190

[2–(Trifluorometil)–1,8–naftiridin–3–il]metanol



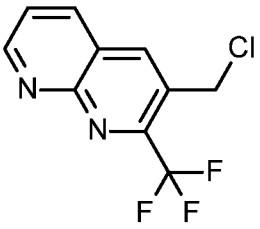
2–(trifluorometil)–1,8– naftiridin–3–carboxilato de etilo (1,00 g, 3,70 mmol) se disolvió en THF (25 ml) e hidruro de litio y aluminio (1,9 ml, 2,4 M, 4,4 mmol) se añadió a –20 °C. Después de agitar a –20 °C durante 2 horas, la mezcla de reacción se mezcló con solución acuosa saturada de cloruro de amonio y el THF se removió a presión reducida. El residuo se mezcló con acetato de etilo y agua. La fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 230 mg (26% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 0,90 min; MS (ESIpos): m /z = 229 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (0,86), –0,008 (7,77), 0,008 (6,74), 0,146 (0,86), 2,328 (1,09), 2,367 (0,80), 2,524 (3,56), 2,671 (1,18), 2,711 (0,95), 4,852 (0,43), 4,876 (15,05), 4,890 (15,34), 4,923 (0,52), 5,824 (7,51), 5,838 (15,34), 5,852 (7,14), 7,791 (8,06), 7,801 (8,32), 7,811 (8,49), 7,822 (8,66), 8,679 (8,49), 8,684 (8,66), 8,700 (8,63), 8,704 (8,17), 8,868 (16,00), 9,204 (7,51), 9,209 (7,68), 9,214 (7,80), 9,219 (7,23).

Intermediario 191

3–(clorometil)–2–(trifluorometil)–1,8–naftiridina

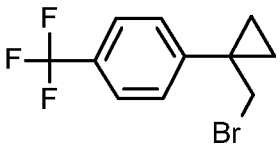


[2–(Trifluorometil)–1,8–naftiridin–3–il]metanol (46,0 mg, 202 µmol) se disolvió en diclorometano (910 µl) y dicloruro de tionilo (29 µl, 400 µmol) se añadió a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y luego el solvente se removió a presión reducida. Se obtuvieron 46,0 mg (93% de la teoría) del compuesto del título.

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,008 (1,81), 0,008 (1,26), 2,330 (0,40), 2,521 (1,58), 2,526 (1,33), 2,672 (0,57), 2,712 (0,43), 5,126 (16,00), 5,177 (0,78), 5,756 (1,49), 7,026 (0,49), 7,041 (0,66), 7,059 (0,57), 7,853 (3,44), 7,863 (3,55), 7,873 (3,64), 7,883 (3,67), 8,038 (0,42), 8,676 (3,22), 8,681 (3,30), 8,697 (3,06), 8,701 (3,04), 8,995 (9,01), 9,278 (3,59), 9,283 (3,64), 9,288 (3,68), 9,293 (3,40).

Intermediario 192

1–[1–(Bromometil)ciclopropil]–4–(trifluorometil)benceno

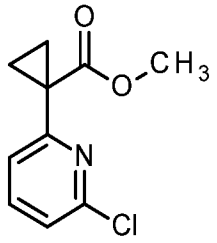


{1–[4–(Trifluorometil)fenil]ciclopropil}metanol (350 mg, 1,62 mmol) se disolvió en diclorometano (10 ml) y N,N–diisopropiletilamina (560 µl, 3,2 mmol) y dibromo(trifenil)fosforano (854 mg, 96% de pureza, 1,94 mmol) se añadieron a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y dibromo(trifenil)fosforano (854 mg, 96% de pureza, 1,94 mmol) se añadió otra vez. Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche, el solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, diclorometano/acetato de etilo). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 110 mg (23% de la teoría) del compuesto del título.

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,129 (1,56), 1,136 (1,65), 1,144 (4,59), 1,148 (5,92), 1,157 (3,27), 1,169 (1,19), 1,191 (1,17), 1,202 (3,09), 1,212 (5,74), 1,223 (1,45), 1,231 (1,56), 1,360 (1,16), 1,397 (5,40), 3,915 (16,00), 4,783 (0,41), 7,540 (4,22), 7,561 (5,81), 7,664 (5,75), 7,685 (4,22).

Intermediario 193

1–(6–cloropiridin–2–il)ciclopropancarboxilato de metilo



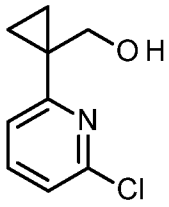
Ácido 1–(6–cloropiridin–2–il)ciclopropancarboxílico (1,00 g, 5,06 mmol) se disolvió en metanol (10 ml) y ácido sulfúrico (54 µl, 1,0 mmol) se añadió. La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con solución saturada de hidrógeno–carbonato de sodio. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se filtró y el filtrado se concentró. Se obtuvieron 947 mg (87% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,83 min; MS (ESIpos): m /z = 212 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,394 (4,13), 1,405 (10,89), 1,414 (14,44), 1,422 (6,17), 1,461 (0,81), 1,484 (0,89), 1,521 (6,34), 1,530 (14,64), 1,539 (10,67), 1,550 (4,00), 2,732 (1,03), 2,892 (1,17), 3,314 (16,00), 3,798 (0,65), 7,384 (6,75), 7,404 (7,47), 7,558 (7,35), 7,577 (8,61), 7,803 (5,32), 7,823 (9,19), 7,842 (4,27).

Intermediario 194

[1–(6–cloropiridin–2–il)ciclopropil]metanol



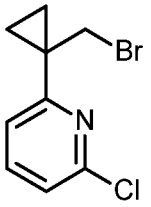
1–(6–cloropiridin–2–il)ciclopropancarboxilato de metilo (947 mg, 4,47 mmol) se disolvió en THF (15 ml) e hidruro de litio y aluminio (2,2 ml, 2,4 M, 5,4 mmol) se añadió a –78 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y luego solución acuosa saturada de cloruro de amonio se añadió. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se mezcló con acetato de etilo y agua. La fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. Se obtuvieron 603 mg (92% de pureza, 68% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,68 min; MS (ESIpos): m /z = 184 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 0,918 (3,81), 0,928 (11,67), 0,933 (14,82), 0,980 (0,54), 1,021 (0,57), 1,058 (5,57), 1,066 (13,62), 1,072 (13,58), 1,082 (4,20), 1,358 (0,67), 1,663 (3,18), 3,718 (15,53), 3,732 (16,00), 4,787 (4,36), 4,800 (8,73), 4,814 (4,16), 7,229 (5,90), 7,248 (6,45), 7,495 (6,83), 7,515 (8,03), 7,695 (0,49), 7,725 (3,88), 7,744 (6,81), 7,764 (3,12), 7,853 (0,40), 9,297 (0,99).

Intermediario 195

2–[1–(Bromometil)ciclopropil]–6–cloropiridina

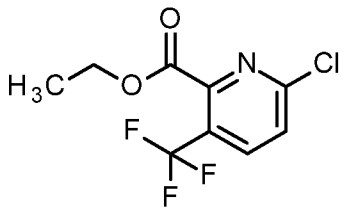


[1–(6–cloropiridin–2–il)ciclopropil]metanol (300 mg, 1,63 mmol) se disolvió en diclorometano (10 ml) y N,N–diisopropiletilamina (570 µl, 3,3 mmol) y dibromo(trifenil)fosforano (862 mg, 96% de pureza, 1,96 mmol) se añadieron a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, diclorometano/acetato de etilo). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 141 mg (34% de la teoría) del compuesto del título.

GC–MS (Procedimiento 2): R_t = 5,32 min; MS (ESIpos): m /z = 213 $[M+H]^+$

Intermediario 196

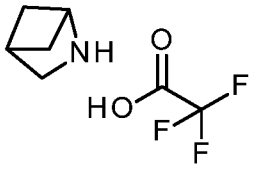
6–cloro–3–(trifluorometil)piridin–2–carboxilato de etilo



Ácido 6–cloro–3–(trifluorometil)piridin–2–carboxílico (2,50 g, 11,1 mmol) se disolvió en etanol (29 ml), ácido sulfúrico (710 µl, 13 mmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con solución saturada de hidrógeno–carbonato de sodio. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se filtró y el filtrado se concentró. Se obtuvieron 2,24 g (88% de la teoría, 70% de la teoría) del compuesto del título y luego se convirtió directamente.

Intermediario 197

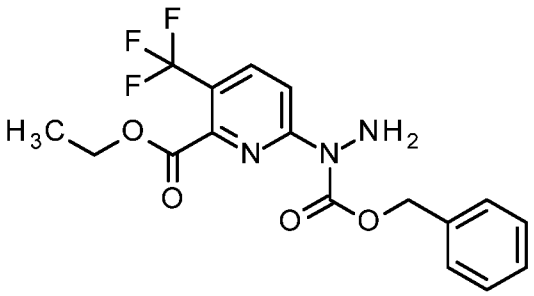
3–Azabiciclo[2,1,1]hexano:ácido trifluoroacético



2–azabiciclo[2,1,1]hexan–2–carboxilato de ter–butilo (70,0 mg, 382 µmol) se disolvió en diclorometano (10 ml) y ácido trifluoroacético (590 µl, 7,6 mmol) se añadió a temperatura ambiente. Después de haber agitado la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche, el solvente se removió a presión reducida. Se obtuvo el compuesto del título. El compuesto luego se convirtió directamente.

Intermediario 198

6–{1–[(benciloxi)carbonil]hidrazino}–3–(trifluorometil)piridin–2–carboxilato de etilo

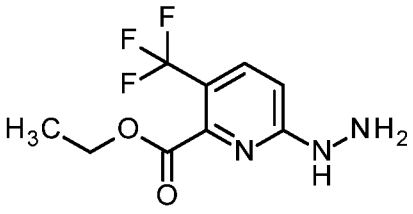


Bajo argón, se disolvió 6–cloro–3–(trifluorometil)piridin–2–carboxilato de etilo (2,24 g, 88% de pureza, 7,77 mmol) e hidrazincarboxilato de bencilo (1,42 g, 8,55 mmol) en tolueno (20 ml) y complejo de tris(dibencilidenacetona)dipaladio–cloroformo (402 mg, 389 µmol), 1,1'–bis(difenilfosfino)ferroceno (441 mg, 777 µmol) y carbonato de cesio (3,04 g, 9,33 mmol) se añadieron. La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 3 h y luego se añadieron agua y acetato de etilo. La fase orgánica se removió y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice; eluyente: isocrático, acetato de etilo/diclorometano). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 1,80 g (60% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 1,05 min; MS (ESIpos): m /z = 384 $[M+H]^+$

Intermediario 199

6–hidrazino–3–(trifluorometil)piridin–2–carboxilato de etilo

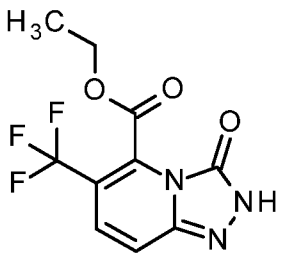


6–{1–[(benciloxi)carbonil]hidrazino}–3–(trifluoroetil)piridin–2–carboxilato de etilo (1,80 g, 4,69 mmol) se disolvió en etanol (10 ml) y se convirtió usando un aparato de hidrogenación (H–Cube®, Pd/C 10% paladio, 1 bar, 50 °C, tasa de flujo: 1 ml/min). Se obtuvieron 1,03 g (88% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 0,94 min; MS (ESIpos): m /z = 250 $[M+H]^+$

Intermediario 200

3–oxo–6–(trifluorometil)–2,3–dihidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de etilo

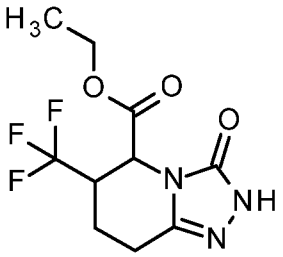


6–hidrazino–3–(trifluorometil)piridin–2–carboxilato de etilo (1,11 g, 4,45 mmol) se extrajo en THF (15 ml) y di–1H–imidazol–1–ilmetanona (866 mg, 5,34 mmol) se añadió. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se mezcló con agua y diclorometano y se mezcló con solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. Se obtuvieron 1,22 g (100% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,74 min; MS (ESIpos): m /z = 276 $[M+H]^+$

Intermediario 201

(5RS,6RS)–3–oxo–6–(trifluorometil)–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de etilo (mezcla diastereomérica; 4 isómeros)

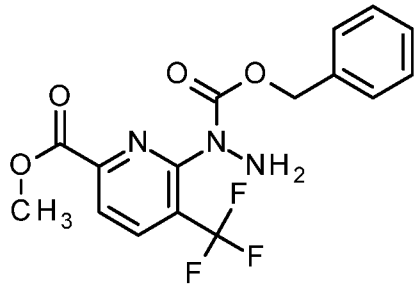


3–oxo–6–(trifluorometil)–2,3–dihidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de etilo (1,22 g, 4,45 mmol) se disolvió en etanol (10 ml) y se convirtió usando un aparato de hidrogenación (H–Cube®, Pd/C 10% paladio, 1 bar, 80 °C, tasa de flujo: 1 ml/min). Se obtuvieron 1,24 g (100% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 0,88 min; MS (ESIpos): m /z = 280 $[M+H]^+$

Intermediario 202

6–{1–[(benciloxi)carbonil]hidrazino}–5–(trifluorometil)piridin–2–carboxilato de metilo



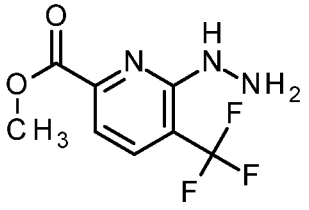
6–cloro–5–(trifluorometil)piridin–2–carboxilato de metilo (3,00 g, 12,5 mmol), hidrazincarboxilato de bencilo (2,29 g, 13,8 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (573 mg, 626 µmol) se suspendieron en tolueno (60 ml) bajo argón. 1,1'–Bis(difenilfosfino)ferroceno (694 mg, 1,25 mmol) y carbonato de cesio (4,90 g, 15,0 mmol) se añadieron y la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se mezcló con agua y acetato de etilo y la fase orgánica se removió, se lavó con agua y solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice; eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 9:1, 0:1). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 1,87 g (86% de pureza, 35% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 1,23 min; MS (ESIneg): m /z = 368 $[M-H]^-$

^{1}H–RMN (500 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,007 (1,19), 0,006 (0,87), 1,160 (2,79), 1,174 (5,66), 1,189 (2,80), 1,398 (1,98), 1,988 (10,25), 2,518 (0,42), 3,038 (0,55), 3,051 (0,56), 3,852 (16,00), 4,008 (0,77), 4,022 (2,29), 4,037 (2,24), 4,051 (0,73), 4,484 (1,47), 4,496 (1,51), 4,998 (0,87), 5,036 (1,06), 5,085 (0,93), 5,125 (7,85), 5,134 (1,18), 5,146 (1,34), 5,157 (0,63), 7,107 (0,52), 7,195 (0,84), 7,221 (0,64), 7,232 (0,48), 7,238 (0,48), 7,271 (0,56), 7,287 (0,79), 7,309 (5,08), 7,316 (2,18), 7,319 (2,37), 7,326 (1,95), 7,340 (1,80), 7,364 (2,08), 7,380 (3,95), 7,394 (6,93), 7,409 (1,97), 7,416 (1,42), 7,422 (1,02), 7,482 (1,90), 7,498 (2,13), 7,532 (0,42), 8,085 (2,06), 8,101 (1,89), 8,765 (2,66), 8,849 (0,45), 9,009 (0,47), 9,367 (2,77).

Intermediario 203

6–hidrazino–5–(trifluorometil)piridin–2–carboxilato de metilo



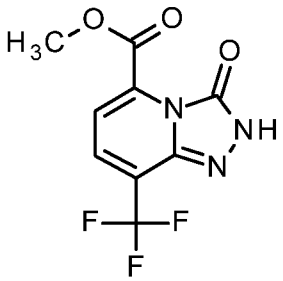
6–{1–[(benciloxi)carbonil]hidrazino}–5–(trifluorometil)piridin–2–carboxilato de metilo (1,87 g, 86% de pureza, 4,35 mmol) y paladio sobre carbón (100 mg, 10% paladio) se suspendieron en metanol (100 ml) bajo argón y la mezcla se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno (1 bar) durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y se lavó con metanol. El filtrado se concentró a presión reducida y se obtuvieron 1,09 g (75% de pureza, 80% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 0,86 min; MS (ESIpos): m /z = 236 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 3,849 (0,45), 3,875 (16,00), 4,491 (0,97), 4,590 (0,43), 7,244 (0,61), 7,260 (0,47), 7,277 (0,47), 7,291 (1,32), 7,308 (3,01), 7,326 (2,14), 7,956 (2,10), 7,975 (2,01), 8,058 (1,29).

Intermediario 204

3–oxo–8–(trifluorometil)–2,3–dihidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de metilo

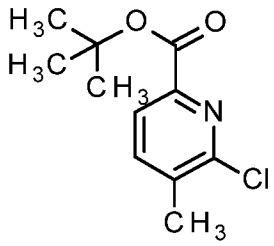


6–hidrazino–5–(trifluorometil)piridin–2–carboxilato de metilo (1,09 g, 75% de pureza, 3,48 mmol) se disolvió en THF (30 ml) y 1,1–carbonildiimidazol (1,01 g, 6,26 mmol) se añadió a temperatura ambiente mientras se agitaba. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se mezcló con agua y acetato de etilo y la fase orgánica se removió, se lavó con agua y solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. Se obtuvieron 1,38 g (> 100% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,07 min; MS (ESIpos): m /z = 262 $[M+H]^+$

Intermediario 205

6–cloro–5–metilpiridin–2–carboxilato de ter–butilo

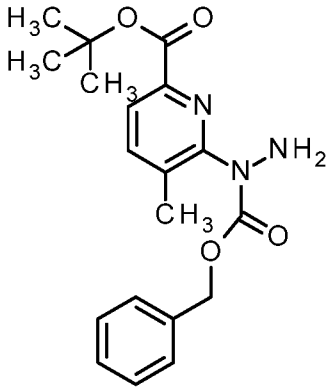


Ácido 6–cloro–5–metilpiridin–2–carboxílico (2,10 g, 12,2 mmol) se disolvió en piridina (8,4 ml) y ter–butanol (42 ml, 440 mmol) y cloruro de 4–metilbencensulfonilo (4,67 g, 24,5 mmol) se añadió. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y se diluyó con solución acuosa saturada de hidrógeno–carbonato de sodio y diclorometano. La fase orgánica se removió y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. Se obtuvieron 2,50 g (> 100%) del compuesto del título.

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,552 (16,00), 7,901 (0,52), 7,920 (1,04), 7,959 (0,77), 7,978 (0,43).

Intermediario 206

6–{1–[(benciloxi)carbonil]hidrazino}–5–metilpiridin–2–carboxilato de ter–butilo



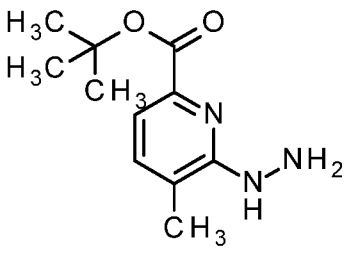
Bajo argón, 6–cloro–5–metilpiridin–2–carboxilato de ter–butilo (2,50 g, 11,0 mmol) e hidrazincarboxilato de bencilo (3,28 g, 19,8 mmol) se disolvieron en tolueno (50 ml) y complejo de tris(dibencilidenacetona)dipaladio–cloroformo (568 mg, 549 µmol), carbonato de cesio (4,29 g, 13,2 mmol) y 1,1'–bis(difenilfosfino)ferroceno (609 mg, 1,10 mmol) se añadieron. La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 4 h y agua y acetato de etilo se añadieron. La fase orgánica se removió y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de magnesio y se filtraron y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2; eluyente: isocrático, acetato de etilo/ciclohexano 30/70). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 1,81 g (46% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,91 min; MS (ESIpos): m /z = 358 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,514 (16,00), 2,157 (1,85), 5,112 (1,13), 7,292 (0,85), 7,310 (1,16), 7,377 (0,57), 7,396 (0,48), 7,408 (0,70), 7,446 (0,50), 8,196 (0,45), 9,097 (0,44).

Intermediario 207

6–hidrazino–5–metilpiridin–2–carboxilato de ter–butilo



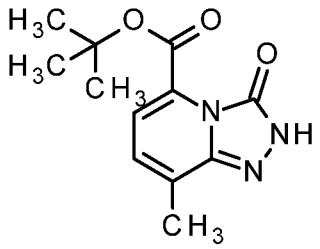
A una carga inicial de paladio sobre carbón (195 mg, 10% paladio) bajo argón se añadieron 6–{1–[(benciloxi)carbonil]hidrazino}–5–metilpiridin–2–carboxilato de ter–butilo (1,30 g, 3,64 mmol) en metanol (60 ml). La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno (1 bar) a temperatura ambiente durante 5 h. La suspensión se diluyó con metanol y se filtró a través de kieselguhr y se lavó con metanol. El solvente se removió a presión reducida y se obtuvieron 837 mg (99% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,50 min; MS (ESIpos): m /z = 224 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,527 (16,00), 1,548 (1,20), 2,080 (4,20), 4,258 (1,00), 7,174 (0,76), 7,193 (0,93), 7,343 (0,70), 7,361 (0,59), 7,420 (0,64).

Intermediario 208

8–metil–3–oxo–2,3–dihidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo



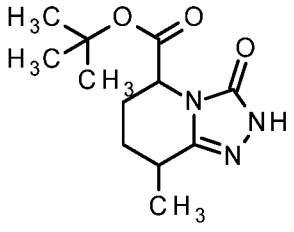
6–hidrazino–5–metilpiridin–2–carboxilato de ter–butilo (1,18 g, 5,27 mmol) se disolvió en THF (100 ml) y 1,1–carbonildiimidazol (1,03 g, 6,32 mmol) se añadió a temperatura ambiente mientras se agitaba. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1,5 h. La mezcla de reacción se mezcló con agua y acetato de etilo y se alcalinizó con solución acuosa saturada de hidrógeno–carbonato de sodio. La fase orgánica se removió y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de magnesio y se filtraron. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2; eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 70:30 a 50:50). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 800 mg (61% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,71 min; MS (ESIneg): m /z = 248 $[M-H]^-$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,529 (16,00), 2,245 (3,28), 6,683 (0,78), 6,700 (0,88), 6,940 (0,50), 6,943 (0,51), 6,957 (0,46), 6,960 (0,46), 12,505 (0,46).

Intermediario 209

(5RS,8RS)–8–metil–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo (mezcla diastereomérica; 4 isómeros)



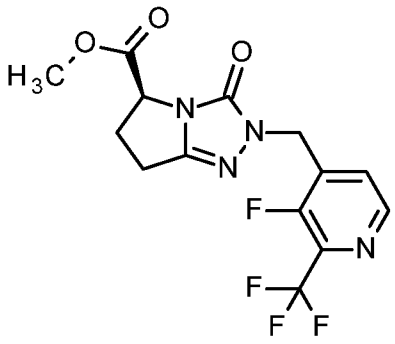
8–metil–3–oxo–2,3–dihidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo (200 mg, 802 µmol) y paladio sobre carbón (40 mg, 10% paladio) se suspendieron en metanol (12 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno (3 bar) durante 24 h. La mezcla de reacción se filtró a través de kieselguhr y se lavó con diclorometano/metanol 9/1. El filtrado se concentró y el residuo se agitó con acetato de etilo durante 30 min, luego se filtró y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_18, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 150 mg (74% de la teoría) del compuesto del título en forma de una mezcla de diastereómeros.

LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,67 min; MS (ESIpos): m /z = 254 $[M]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,184 (2,53), 1,201 (2,50), 1,396 (16,00), 1,409 (0,40), 2,096 (0,48), 2,103 (0,44), 2,108 (0,52), 4,363 (0,46), 11,396 (0,58).

Intermediario 210

(5S)–2–{[3–fluoro–2–(trifluorometil)piridin–4–il]metil}–3–oxo–2,5,6,7–tetrahidro–3H–pirrolo[2,1–c][1,2,4]triazol–5–carboxilato de metilo

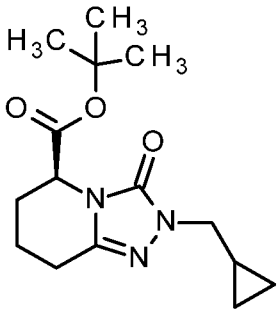


(5S)–3–oxo–2,5,6,7–tetrahidro–3H–pirrolo[2,1–c][1,2,4]triazol–5–carboxilato de metilo (150 mg, 819 µmol) se cargó inicialmente en acetonitrilo (8,2 ml). Carbonato de cesio (400 mg, 1,23 mmol) y clorhidrato de 4–(clorometil)–3–fluoro–2–(trifluorometil)piridina (231 mg, 860 µmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche, agua y acetato de etilo se añadieron a la mezcla de reacción. La fase orgánica se removió, se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio y se filtró y el filtrado se concentró. Se obtuvieron 318 mg (75% de pureza, 81% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,39 min; MS (ESIpos): m /z = 361 $[M+H]^+$

Intermediario 211

(5S)–2–(ciclopropilmetil)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo



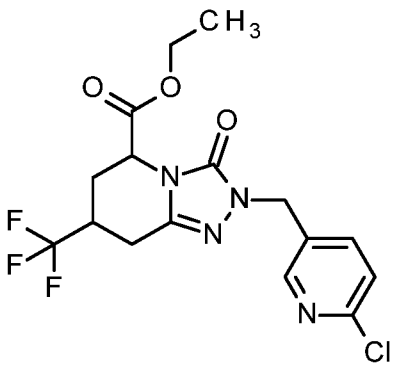
(5S)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo (150 mg, 627 µmol) se cargó inicialmente en acetonitrilo (9,0 ml). Carbonato de cesio (633 mg, 1,94 mmol) y (bromometil)ciclopropano (130 µl, 1,4 mmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar a temperatura ambiente durante el fin de semana, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Agua y acetato de etilo se añadieron al residuo. La fase orgánica se removió y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. Se obtuvieron 175 mg (95% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,81 min; MS (ESIpos): m /z = 294 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 0,261 (0,23), 0,273 (0,89), 0,286 (0,95), 0,298 (0,30), 0,323 (0,07), 0,427 (0,26), 0,437 (0,75), 0,441 (0,75), 0,457 (0,80), 0,461 (0,73), 0,472 (0,20), 0,527 (0,08), 0,545 (0,08), 1,055 (0,19), 1,072 (0,29), 1,091 (0,18), 1,241 (0,08), 1,402 (16,00), 1,416 (1,49), 1,491 (0,17), 1,526 (0,18), 1,558 (0,11), 1,807 (0,21), 1,830 (0,18), 1,841 (0,19), 1,988 (0,08), 2,048 (0,56), 2,060 (0,53), 2,070 (0,37), 2,082 (0,20), 2,089 (0,20), 2,097 (0,19), 2,500 (5,48), 2,565 (0,30), 2,578 (0,30), 2,592 (0,24), 2,628 (0,24), 2,639 (0,41), 2,651 (0,25), 2,670 (0,16), 2,681 (0,19), 3,485 (1,60), 3,502 (1,57), 4,379 (0,39), 4,389 (0,43), 4,394 (0,55), 4,404 (0,39).

Intermediario 212

(5RS,7RS)–2–[(6–cloropiridin–3–il)metil]–3–oxo–7–(trifluorometil)–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de etilo (mezcla diastereomérica; 4 isómeros)



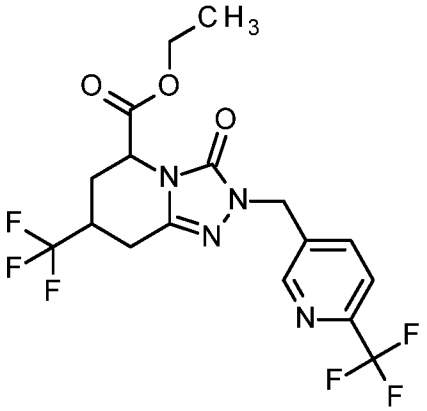
(5RS,7RS)–3–oxo–7–(trifluorometil)–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de etilo (mezcla diastereomérica, 4 isómeros) (1,07 g, 3,83 mmol) se cargó inicialmente en acetonitrilo (40 ml). Carbonato de cesio (1,87 g, 5,75 mmol) y 2–cloro–5–(clorometil)piridina (652 mg, 4,02 mmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche, la mezcla de reacción se filtró y acetato de etilo se añadió. El filtrado se lavó con agua y solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio y se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: gradiente de ciclohexano/acetato de etilo 7/1, 0/1). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 604 mg (89% de pureza, 34% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,67 min; MS (ESIpos): m /z = 405 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,008 (1,54), 0,008 (1,04), 1,164 (7,65), 1,182 (16,00), 1,194 (4,45), 1,199 (8,79), 1,212 (7,15), 1,229 (3,56), 1,305 (0,41), 1,398 (0,87), 1,797 (0,72), 1,828 (0,72), 1,988 (0,50), 2,256 (0,50), 2,275 (1,17), 2,291 (1,41), 2,304 (1,85), 2,318 (3,16), 2,346 (0,60), 2,523 (2,04), 2,678 (1,08), 2,708 (2,69), 2,743 (2,49), 2,760 (1,08), 2,768 (1,27), 2,778 (1,30), 2,808 (1,12), 2,881 (0,66), 2,887 (0,74), 2,921 (0,45), 2,927 (0,46), 2,952 (0,42), 2,978 (1,67), 3,008 (1,40), 3,059 (0,41), 4,114 (0,58), 4,132 (1,58), 4,141 (1,19), 4,150 (1,82), 4,159 (3,29), 4,168 (1,29), 4,177 (3,81), 4,191 (2,65), 4,196 (2,34), 4,208 (3,20), 4,215 (0,99), 4,226 (2,75), 4,235 (1,45), 4,243 (0,95), 4,252 (1,31), 4,270 (0,44), 4,509 (0,78), 4,524 (0,89), 4,537 (0,85), 4,551 (0,71), 4,816 (1,74), 4,822 (2,13), 4,829 (1,91), 4,836 (1,64), 4,910 (1,22), 4,922 (5,15), 4,950 (6,09), 4,959 (5,78), 4,999 (0,74), 5,754 (2,32), 7,521 (4,68), 7,541 (5,67), 7,713 (2,49), 7,719 (2,49), 7,734 (2,52), 7,740 (2,40), 7,751 (0,94), 7,758 (0,91), 8,315 (2,85), 8,321 (2,72), 8,333 (1,28), 8,339 (1,26).

Intermediario 213

(5RS,7RS)–3–oxo–7–(trifluorometil)–2–{[6–(trifluorometil)piridin–3–il]metil}–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de etilo (mezcla diastereomérica; 4 isómeros)



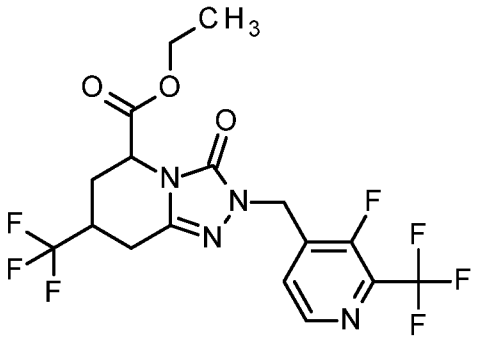
(5RS,7RS)–3–oxo–7–(trifluorometil)–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de etilo (mezcla diastereomérica, 4 isómeros) (570 mg, 2,04 mmol) se cargó inicialmente en acetonitrilo (20 ml). Carbonato de cesio (998 mg, 3,06 mmol) y 5–(clorometil)–2–(trifluorometil)piridina (419 mg, 2,14 mmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche, acetato de etilo se añadió a la mezcla de reacción. La fase orgánica se lavó con agua y solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio y se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: gradiente de ciclohexano/acetato de etilo 4/5, 1/16). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 809 mg (86% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 1,25 min; MS (ESIpos): m /z = 439 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,008 (1,17), 0,008 (1,20), 1,159 (7,54), 1,177 (16,00), 1,192 (8,78), 1,194 (10,17), 1,210 (11,69), 1,228 (5,67), 1,398 (1,08), 1,776 (0,63), 1,806 (1,30), 1,838 (1,33), 1,867 (0,70), 1,908 (3,87), 1,988 (2,50), 2,282 (0,98), 2,298 (1,11), 2,311 (1,39), 2,325 (3,55), 2,366 (0,86), 2,670 (0,70), 2,687 (0,82), 2,717 (2,44), 2,746 (2,57), 2,777 (1,52), 2,787 (1,81), 2,817 (1,77), 2,890 (1,01), 2,896 (1,24), 2,930 (0,63), 2,936 (0,70), 2,986 (1,71), 3,017 (1,46), 4,021 (0,60), 4,038 (0,60), 4,117 (0,41), 4,135 (1,36), 4,144 (0,92), 4,152 (1,52), 4,161 (3,26), 4,176 (3,33), 4,181 (4,21), 4,194 (3,83), 4,199 (3,26), 4,211 (3,58), 4,217 (1,14), 4,229 (2,63), 4,238 (1,36), 4,247 (0,82), 4,256 (1,27), 4,274 (0,41), 4,521 (1,33), 4,536 (1,55), 4,549 (1,52), 4,563 (1,33), 4,831 (1,68), 4,838 (2,12), 4,853 (1,68), 4,931 (2,38), 5,036 (1,05), 5,048 (8,17), 5,077 (5,51), 5,087 (5,39), 5,127 (0,67), 7,913 (1,93), 7,933 (12,67), 7,950 (2,57), 7,954 (2,63), 7,974 (0,82), 8,661 (3,58), 8,679 (2,53).

Intermediario 214

(5RS,7RS)–2–{[3–fluoro–2–(trifluorometil)piridin–4–il]metil}–3–oxo–7–(trifluorometil)–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de etilo (mezcla diastereomérica; 4 isómeros)



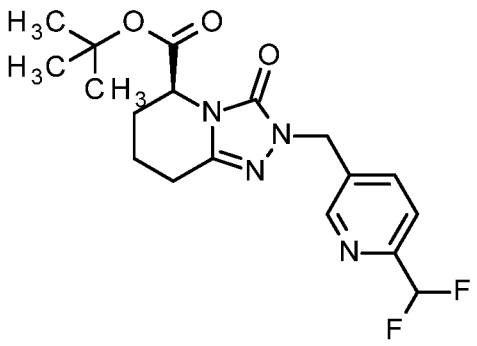
(5RS,7RS)–3–oxo–7–(trifluorometil)–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de etilo (mezcla diastereomérica, 4 isómeros) (500 mg, 83% de pureza, 1,49 mmol) se cargó inicialmente en acetonitrilo (15 ml). Carbonato de cesio (1,21 g, 3,72 mmol) y clorhidrato de 4–(clorometil)–3–fluoro–2–(trifluorometil)piridina (420 mg, 1,56 mmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche, acetato de etilo se añadió a la mezcla de reacción. La fase orgánica se lavó con agua y solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio y se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: gradiente de ciclohexano/acetato de etilo 7/1, 1/16). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 440 mg (65% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,92 min; MS (ESIpos): m /z = 457 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 0,008 (2,05), 1,157 (4,28), 1,170 (8,73), 1,175 (8,65), 1,187 (16,00), 1,192 (6,64), 1,205 (7,99), 1,210 (4,00), 1,228 (1,75), 1,398 (2,75), 1,819 (0,47), 1,850 (0,50), 1,988 (13,53), 2,253 (0,43), 2,269 (0,50), 2,288 (1,23), 2,303 (1,42), 2,317 (1,87), 2,332 (3,90), 2,365 (0,95), 2,523 (2,37), 2,670 (0,46), 2,696 (0,97), 2,709 (0,48), 2,726 (2,59), 2,762 (2,99), 2,798 (1,01), 2,828 (0,73), 2,908 (0,46), 2,999 (2,03), 3,028 (1,70), 4,003 (1,18), 4,021 (3,36), 4,038 (3,28), 4,056 (1,09), 4,123 (0,48), 4,140 (1,43), 4,149 (1,10), 4,158 (1,74), 4,167 (2,84), 4,175 (1,44), 4,185 (2,86), 4,192 (1,17), 4,199 (1,96), 4,216 (2,83), 4,226 (0,79), 4,234 (2,59), 4,243 (1,39), 4,252 (0,88), 4,261 (1,25), 4,532 (0,48), 4,547 (0,51), 4,560 (0,50), 4,574 (0,43), 4,848 (2,48), 4,857 (2,20), 5,098 (2,28), 5,134 (12,28), 7,594 (1,95), 7,607 (3,49), 7,620 (1,88), 7,638 (0,47), 7,650 (0,81), 7,663 (0,44), 8,581 (4,60), 8,593 (4,39).

Intermediario 215

(5S)–2–{[6–(difluorometil)piridin–3–il]metil}–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo

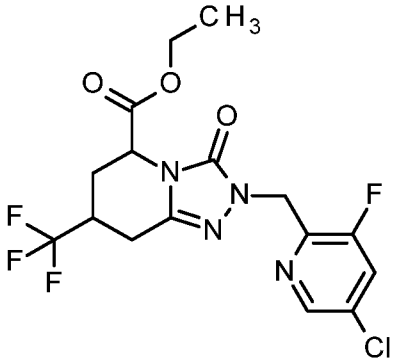


(5S)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo (239 mg, 999 µmol) se cargó inicialmente en acetonitrilo (10 ml). Posteriormente, se añadieron carbonato de cesio (488 mg, 1,50 mmol) y 5–(clorometil)–2–(difluorometil)piridina (186 mg, 1,05 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Carbonato de cesio (326 mg, 999 µmol) se añadió otra vez y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se mezcló con agua y acetato de etilo y la fase orgánica se removió. La fase orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio y se filtró y el filtrado se concentró. Se obtuvieron 395 mg (83% de pureza, 86% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,58 min; MS (ESIpos): m /z = 381 $[M+H]^+$

Intermediario 216

(5RS,7RS)–2–[(5–cloro–3–fluoropiridin–2–il)metil]–3–oxo–7–(trifluorometil)–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de etilo (mezcla diastereomérica; 4 isómeros)

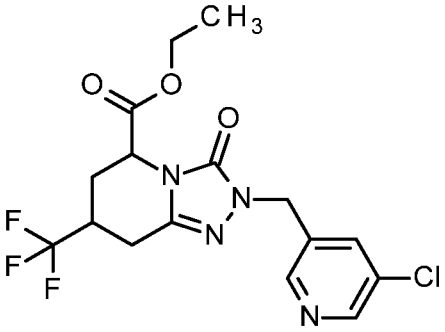


(5RS,7RS)–3–oxo–7–(trifluorometil)–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de etilo (mezcla diastereomérica, 4 isómeros) (100 mg, 358 µmol) se cargó inicialmente en acetonitrilo (4,0 ml). Carbonato de cesio (175 mg, 537 µmol) y 5–cloro–2–(clorometil)–3–fluoropiridina (67,7 mg, 376 µmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche, acetato de etilo se añadió a la mezcla de reacción. La fase orgánica se lavó con agua y solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio y se filtró y el filtrado se concentró. Se obtuvieron 135 mg (89% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,91 min; MS (ESIpos): m /z = 423 $[M+H]^+$

Intermediario 217

(5RS,7RS)–2–[(5–cloropiridin–3–il)metil]–3–oxo–7–(trifluorometil)–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de etilo (mezcla diastereomérica; 4 isómeros)

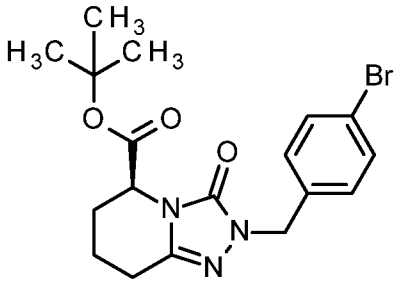


(5RS,7RS)–3–oxo–7–(trifluorometil)–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de etilo (mezcla diastereomérica, 4 isómeros) (100 mg, 358 µmol) se cargó inicialmente en acetonitrilo (4,0 ml). Carbonato de cesio (175 mg, 537 µmol) y 3–cloro–5–(clorometil)piridina (60,9 mg, 376 µmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche, acetato de etilo se añadió a la mezcla de reacción. La fase orgánica se lavó con agua y solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio y se filtró y el filtrado se concentró. Se obtuvieron 128 mg (72% de pureza, 64% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,86 min; MS (ESIpos): m /z = 405 $[M+H]^+$

Intermediario 218

(5S)–2–(4–bromobencil)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo

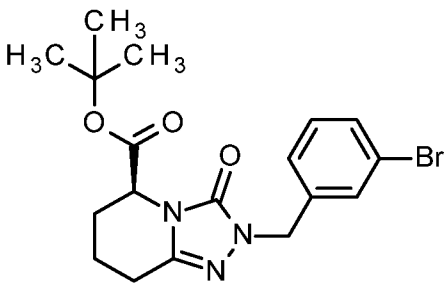


(5S)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo (150 mg, 627 µmol) se cargó inicialmente en acetonitrilo (8,0 ml). Carbonato de cesio (306 mg, 940 µmol) y 1–bromo–4–(clorometil)benceno (135 mg, 658 µmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche, acetato de etilo se añadió a la mezcla de reacción. La fase orgánica se lavó con agua y solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio y se filtró y el filtrado se concentró. Se obtuvieron 201 mg (74% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,94 min; MS (ESIpos): m /z = 408 $[M+H]^+$

Intermediario 219

(5S)–2–(3–bromobencil)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo



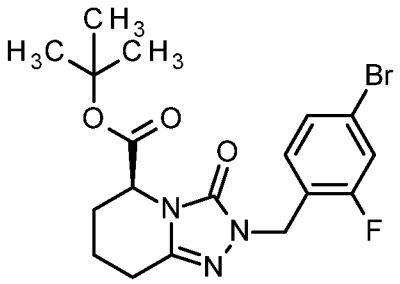
(5S)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo (150 mg, 627 µmol) se cargó inicialmente en acetonitrilo (8,0 ml). Carbonato de cesio (306 mg, 940 µmol) y 1–bromo–3–(clorometil)benceno (84 µl, 660 µmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche, acetato de etilo se añadió a la mezcla de reacción. La fase orgánica se lavó con agua y solución acuosa saturada de cloruro de sodio,

se secó sobre sulfato de sodio y se filtró y el filtrado se concentró. Se obtuvieron 256 mg (94% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,94 min; MS (ESIpos): m /z = 408 $[M+H]^+$

Intermediario 220

(5S)–2–(4–bromo–2–fluorobencil)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo



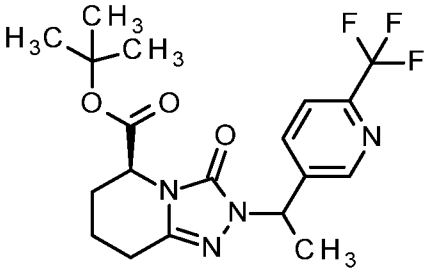
(5S)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo (150 mg, 627 µmol) se cargó inicialmente en acetonitrilo (8,0 ml). Carbonato de cesio (306 mg, 940 µmol) y 4–bromo–1–(clorometil)–2–fluorobenceno (147 mg, 658 µmol) se añadieron posteriormente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. 4–Bromo–1–(clorometil)–2–fluorobenceno (30 mg, 132 µmol) y carbonato de cesio (41 mg, 125 µmol) se añadieron otra vez y la mezcla se agitó durante otras 6 horas. Etil acetato se añadió a la mezcla de reacción, la fase orgánica se lavó con agua y solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio y se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: gradiente de ciclohexano/acetato de etilo 19/1, 0/1). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 135 mg (51% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 2,01 min; MS (ESIpos): m /z = 426 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,174 (0,09), –0,033 (0,69), –0,017 (0,63), 0,121 (0,08), 1,132 (0,07), 1,150 (0,14), 1,167 (0,07), 1,208 (0,08), 1,368 (16,00), 1,445 (0,17), 1,480 (0,18), 1,773 (0,20), 1,795 (0,17), 1,807 (0,17), 1,963 (0,26), 2,029 (0,55), 2,037 (0,48), 2,063 (0,18), 2,071 (0,16), 2,303 (0,07), 2,578 (0,22), 2,589 (0,38), 2,601 (0,24), 2,620 (0,13), 2,631 (0,19), 2,644 (0,16), 3,995 (0,06), 4,013 (0,06), 4,391 (0,38), 4,406 (0,58), 4,416 (0,37), 4,785 (0,08), 4,826 (1,67), 4,867 (0,08), 7,187 (0,37), 7,208 (0,80), 7,228 (0,46), 7,380 (0,50), 7,384 (0,51), 7,401 (0,41), 7,405 (0,42), 7,522 (0,46), 7,527 (0,43), 7,546 (0,47), 7,550 (0,44).

Intermediario 221

(5S)–3–oxo–2–{(1RS)–1–[6–(trifluorometil)piridin–3–il]etil}–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo (isómero 1)



(5S)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo (201 mg, 840 µmol) se cargó inicialmente en acetonitrilo (10 ml). Carbonato de cesio (410 mg, 1,26 mmol) y 5–[(1RS)–1–bromoetil]–2–(trifluorometil)piridina (320 mg, 70% de pureza, 882 µmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche, acetato de etilo se añadió a la mezcla de reacción. La fase orgánica se lavó con agua y solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio y se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: gradiente de ciclohexano/acetato de etilo 9/1, 0/1). Después de la separación, se aislaron 86,9 mg (24% de la teoría) de isómero 1, que se eluyó primero y 97,7 mg (26% de la teoría) de isómero 2, que se eluyó más tarde.

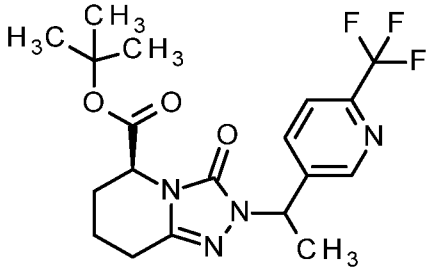
Isómero 1:

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,84 min; MS (ESIpos): m /z = 413 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (0,21), –0,024 (0,08), –0,008 (1,59), 0,008 (1,85), 0,146 (0,21), 1,301 (16,00), 1,382 (0,59), 1,398 (0,12), 1,405 (0,14), 1,457 (0,14), 1,467 (0,17), 1,479 (0,16), 1,489 (0,16), 1,501 (0,17), 1,514 (0,13), 1,527 (0,10), 1,686 (2,25), 1,703 (2,28), 1,820 (0,20), 1,831 (0,19), 1,842 (0,18), 1,852 (0,17), 1,864 (0,15), 1,988 (0,09), 2,057 (0,33), 2,067 (0,63), 2,080 (0,53), 2,099 (0,21), 2,107 (0,17), 2,322 (0,23), 2,327 (0,35), 2,332 (0,25), 2,366 (0,30), 2,522 (0,88), 2,557 (0,36), 2,562 (0,22), 2,572 (0,19), 2,587 (0,39), 2,602 (0,29), 2,614 (0,29), 2,627 (0,22), 2,665 (0,48), 2,669 (0,52), 2,674 (0,60), 2,687 (0,25), 2,710 (0,40), 2,718 (0,20), 2,731 (0,10), 4,432 (0,37), 4,446 (0,62), 4,456 (0,38), 5,520 (0,13), 5,536 (0,46), 5,554 (0,46), 5,572 (0,14), 7,906 (0,63), 7,927 (0,90), 8,015 (0,45), 8,019 (0,46), 8,040 (0,33), 8,699 (0,63), 8,703 (0,63).

Intermediario 222

(5S)–3–oxo–2–{(1RS)–1–[6–(trifluorometil)piridin–3–il]etil}–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo (isómero 2)



(5S)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo (201 mg, 840 µmol) se cargó inicialmente en acetonitrilo (10 ml). Carbonato de cesio (410 mg, 1,26 mmol) y 5–[(1RS)–1–bromoetil]–2–(trifluorometil)piridina (320 mg, 70% de pureza, 882 µmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche, acetato de etilo se añadió a la mezcla de reacción. La fase orgánica se lavó con agua y solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio y se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: gradiente de ciclohexano/acetato de etilo 9/1, 0/1). Después de la separación, se aislaron 86,9 mg (24% de la teoría) de isómero 1, que se eluyó primero y 97,7 mg (26% de la teoría) de isómero 2, que se eluyó más tarde.

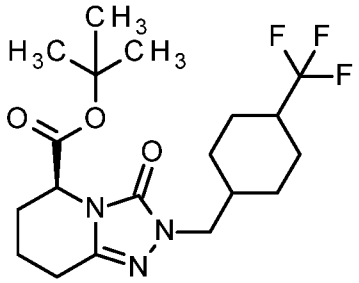
Isómero 2:

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,86 min; MS (ESIpos): m /z = 413 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,014 (0,28), 1,152 (0,06), 1,169 (0,13), 1,187 (0,06), 1,240 (0,07), 1,372 (0,22), 1,401 (16,00), 1,480 (0,16), 1,503 (0,17), 1,515 (0,18), 1,529 (0,13), 1,557 (0,09), 1,680 (2,33), 1,698 (2,34), 1,809 (0,19), 1,820 (0,18), 1,831 (0,17), 1,842 (0,17), 1,983 (0,16), 2,049 (0,56), 2,061 (0,46), 2,089 (0,16), 2,322 (0,06), 2,518 (0,24), 2,560 (0,34), 2,575 (0,24), 2,587 (0,25), 2,602 (0,20), 2,659 (0,23), 2,670 (0,39), 2,682 (0,22), 2,712 (0,19), 2,724 (0,10), 3,093 (0,08), 4,399 (0,37), 4,414 (0,62), 4,424 (0,36), 4,635 (0,06), 4,650 (0,07), 5,511 (0,14), 5,529 (0,53), 5,547 (0,48), 5,564 (0,14), 7,881 (0,67), 7,901 (0,90), 8,011 (0,48), 8,016 (0,48), 8,037 (0,36), 8,723 (0,69).

Intermediario 223

(5S)–3–oxo–2–{[cis/trans–4–(trifluorometil)ciclohexil]metil}–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo (mezcla diastereomérica; 2 isómeros)



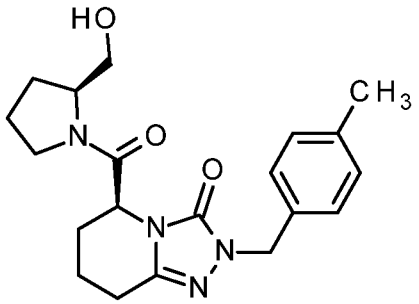
(5S)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo (450 mg, 1,88 mmol) se cargó inicialmente en acetonitrilo (20 ml). Carbonato de cesio (1,90 g, 5,83 mmol) y cis/trans–1–(bromometil)–4–(trifluorometil)ciclohexano (660 µl, 4,1 mmol) se añadieron posteriormente y la mezcla de reacción se agitó a

temperatura ambiente durante la noche. cis/trans–1–(Bromometil)–4–(trifluorometil)ciclohexano (660 µl, 4,1 mmol) y carbonato de cesio (613 mg, 1,88 mmol) se añadieron otra vez y la mezcla se agitó durante el fin de semana. La mezcla de reacción se filtró y acetato de etilo se añadió. La fase orgánica se lavó con agua y solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio y se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice; eluyente: diclorometano/metanol 99/1, 9/1). La purificación se efectuó una vez más por cromatografía en columna (gel de sílice; eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 11:1, 1:2). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 112 mg (14% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 2,08 min; MS (ESIpos): m /z = 404 $[M+H]^+$

Intermediario 224

(5S)–5–{[(2S)–2–(Hidroximetil)pirrolidin–1–il]carbonil}–2–(4–metilbencil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona



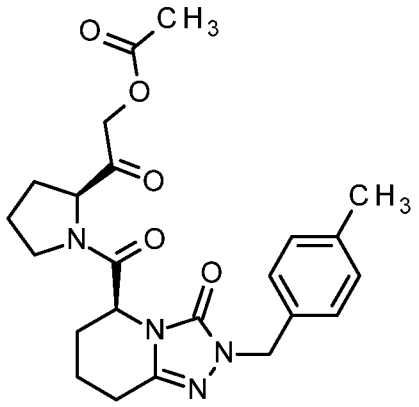
Ácido (5S)–2–(4–Metilbencil)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (100 mg, 348 µmol) se cargó inicialmente en diclorometano (2,0 ml) y DMF (4,0 ml) a temperatura ambiente. Posteriormente, hexafluorofosfato de 1–[bis(dimetilamino)metilen]–1H–benzotriazol–1–io 3–óxido (172 mg, 452 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (85 µl, 490 µmol) se añadieron. Después de agitar durante 15 min, (2S)–pirrolidin–2–ilmetanol (41 µl, 420 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex $C_1$8, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 83,1 mg (64% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 0,93 min; MS (ESIpos): m /z = 371 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (1,74), –0,008 (16,00), 0,008 (12,83), 0,146 (1,58), 2,271 (2,57), 2,327 (2,72), 2,366 (2,42), 2,523 (7,55), 2,669 (2,57), 2,709 (2,42), 4,741 (1,13), 5,753 (3,40), 7,122 (1,66).

Intermediario 225

Acetato de 2–[(2S)–1–{[(5S)–2–(4–Metilbencil)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–il]carbonil}pirrolidin–2–il]–2–oxoetilo



(2S)–2–(acetoxiacetil)pirrolidin–1–carboxilato de ter–butilo (189 mg, 696 µmol) se disolvió en diclorometano (1 ml), ácido trifluoroacético (1 ml) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, luego los compuestos orgánicos volátiles se eliminaron a presión reducida. El producto crudo de (2S)–2–(acetoxiacetil)pirrolidina luego se convirtió directamente en la siguiente etapa.

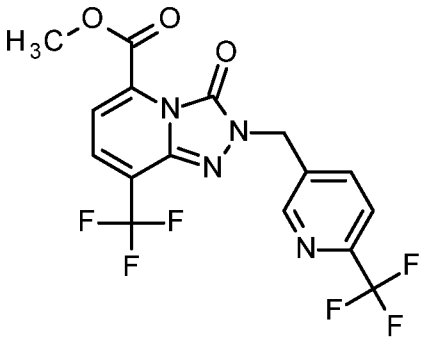
Ácido (5S)–2–(4–Metilbencil)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (100 mg, 348 µmol) se disolvió en diclorometano (2 ml) y se enfrió hasta 0 °C. 1–cloro–N,N,2–trimetilprop–1–en–1–amina (64 µl, 490 µmol) se añadió y la mezcla se agitó a 0 °C durante otras 20 min. (2S)–2–(Acetoxiacetil)pirrolidina (producto crudo) se disolvió en diclorometano (1 ml) y lentamente se añadió gota a gota a la mezcla de reacción a 0 °C, seguido por N,N–diisopropiletilamina (180 µl, 1,0 mmol). Después de 5 min, el solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 112 mg (73% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 1,05 min; MS (ESIpos): m /z = 441 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,008 (2,75), 0,008 (1,89), 1,580 (0,46), 1,594 (0,46), 1,726 (0,58), 1,759 (0,48), 1,799 (0,53), 1,814 (0,75), 1,832 (0,76), 1,847 (0,76), 1,862 (0,49), 1,912 (0,68), 1,928 (1,30), 1,947 (1,68), 1,960 (1,27), 2,040 (1,43), 2,080 (16,00), 2,096 (4,78), 2,100 (1,50), 2,162 (0,56), 2,183 (0,63), 2,193 (0,66), 2,214 (0,65), 2,269 (11,51), 2,323 (0,52), 2,327 (0,68), 2,366 (0,59), 2,518 (2,35), 2,523 (2,26), 2,567 (1,05), 2,580 (0,71), 2,669 (0,65), 2,710 (0,55), 3,575 (0,79), 3,582 (0,56), 3,599 (0,99), 3,617 (0,43), 3,690 (0,46), 3,750 (0,45), 3,766 (0,94), 3,783 (0,53), 3,791 (0,71), 4,545 (1,05), 4,559 (1,17), 4,566 (1,15), 4,581 (1,01), 4,733 (4,26), 4,766 (0,86), 4,774 (0,45), 4,809 (4,21), 4,822 (5,23), 4,830 (1,60), 4,840 (0,86), 4,865 (1,73), 4,951 (1,12), 4,995 (0,62), 7,093 (0,92), 7,114 (7,45), 7,120 (6,87), 7,141 (0,89).

Intermediario 226

3–oxo–8–(trifluorometil)–2–{[6–(trifluorometil)piridin–3–il]metil}–2,3–dihidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de metilo

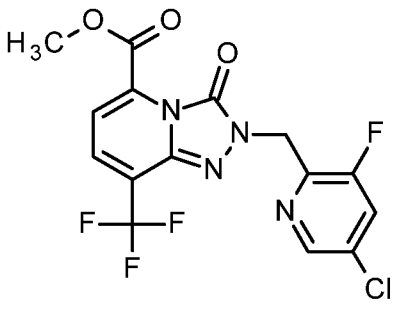


3–oxo–8–(trifluorometil)–2,3–dihidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de metilo (50,0 mg, 191 µmol) se cargó inicialmente en acetonitrilo (2,0 ml). Carbonato de cesio (93,6 mg, 287 µmol) y 5–(clorometil)–2–(trifluorometil)piridina (39,3 mg, 201 µmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche, acetato de etilo se añadió a la mezcla de reacción. La fase orgánica se lavó con agua y solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio y se filtró y el filtrado se concentró. Se obtuvieron 86,9 mg (77% de pureza, 83% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,80 min; MS (ESIpos): m /z = 421 $[M+H]^+$

Intermediario 227

2–[(5–cloro–3–fluoropiridin–2–il)metil]–3–oxo–8–(trifluorometil)–2,3–dihidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de metilo



3–oxo–8–(trifluorometil)–2,3–dihidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de metilo (150 mg, 574 µmol) se cargó inicialmente en acetonitrilo (5,0 ml). Carbonato de cesio (281 mg, 862 µmol) y 5–cloro–2–(clorometil)–3–fluoropiridina

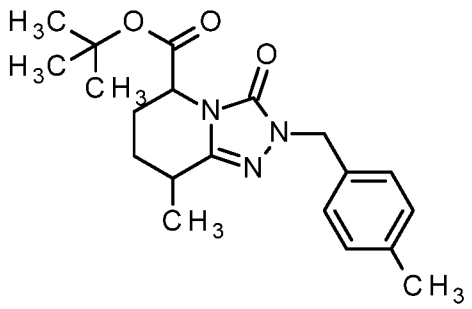
(109 mg, 603 µmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche, acetato de etilo se añadió a la mezcla de reacción. La fase orgánica se lavó con agua y solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio y se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: gradiente de ciclohexano/acetato de etilo 7/1, 0/1). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 87,5 mg (38% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,77 min; MS (ESIpos): m /z = 405 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,150 (0,63), –0,008 (5,70), 0,008 (5,37), 0,146 (0,68), 1,157 (0,41), 1,175 (0,84), 1,398 (1,64), 1,988 (1,53), 2,327 (0,95), 2,670 (1,01), 3,847 (0,65), 3,901 (16,00), 5,334 (4,58), 5,338 (4,66), 6,984 (1,72), 7,001 (1,74), 7,780 (1,39), 7,798 (1,39), 8,146 (1,28), 8,151 (1,34), 8,170 (1,25), 8,175 (1,34), 8,481 (1,50), 8,484 (1,50).

Intermediario 228

(5RS,8RS)–8–metil–2–(4–metilbencil)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo (mezcla diastereomérica; 4 isómeros)



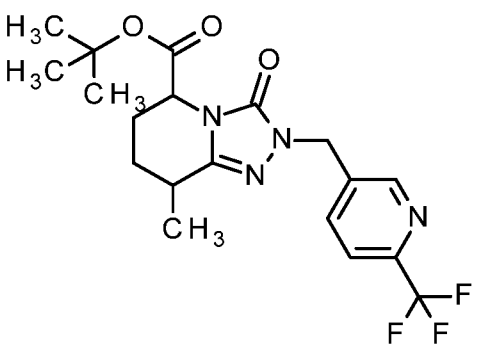
(5RS,8RS)–8–metil–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo (mezcla diastereomérica, 4 isómeros) (33,4 mg, 132 µmol) se cargó inicialmente en acetonitrilo (5 ml). Carbonato de cesio (51,6 mg, 158 µmol) y 1–(bromometil)–4–metilbenceno (25,6 mg, 138 µmol) se añadieron posteriormente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, luego 1–(bromometil)–4–metilbenceno (5 mg, 2,6 µmol) se añadió y la mezcla se agitó durante 2 h. Agua y acetato de etilo se añadieron a la mezcla de reacción. La fase orgánica se removió y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. Se obtuvieron 39,5 mg (79% de la teoría) del compuesto del título en forma de una mezcla de diastereómeros.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 2,02 min; MS (ESIpos): m /z = 358 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,008 (1,06), 0,008 (0,92), 1,153 (0,40), 1,164 (2,69), 1,181 (2,84), 1,194 (0,43), 1,201 (0,63), 1,236 (0,88), 1,259 (0,60), 1,298 (0,42), 1,344 (0,64), 1,350 (0,72), 1,355 (1,41), 1,386 (16,00), 1,396 (3,32), 1,417 (0,68), 1,424 (0,49), 1,428 (0,55), 1,510 (0,69), 1,548 (0,87), 1,562 (0,66), 2,120 (0,63), 2,130 (0,54), 2,272 (5,05), 2,294 (0,49), 2,523 (0,91), 4,447 (0,54), 4,790 (1,10), 4,820 (1,08), 7,129 (6,94).

Intermediario 229

(5RS,8RS)–8–metil–3–oxo–2–{[6–(trifluorometil)piridin–3–il]metil}–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo (mezcla diastereomérica, 4 isómeros)



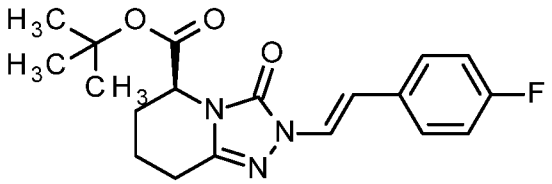
(5RS,8RS)–8–metil–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo (mezcla diastereomérica, 4 isómeros) (503 mg, 1,98 mmol) se cargó inicialmente en acetonitrilo (20 ml). Carbonato de cesio (970 mg, 2,98 mmol) y 5–(bromometil)–2–(trifluorometil)piridina (500 mg, 2,08 mmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche, la mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 1 h. Agua y acetato de etilo se añadieron a la mezcla de reacción. La fase orgánica se removió y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de magnesio y se filtraron y el filtrado se concentró. Se obtuvieron 854 mg (90% de pureza, 94% de la teoría) del compuesto del título en forma de una mezcla de diastereómeros.

LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 1,00 min; MS (ESIpos): m /z = 413 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,157 (0,41), 1,177 (3,04), 1,194 (3,00), 1,367 (16,00), 1,548 (0,40), 1,988 (0,72), 2,135 (0,73), 2,145 (0,70), 2,154 (0,41), 4,466 (0,44), 4,475 (0,69), 4,487 (0,44), 5,067 (1,61), 5,074 (1,56), 7,926 (1,76), 8,659 (0,86).

Intermediario 230

(5S)–2–[(E)–2–(4–fluorofenil)vinil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo (enantiómero 1)



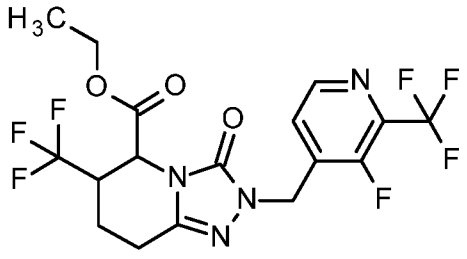
Tamiz molecular (4Å, 20,0 mg) y ácido [(E)–2–(4–fluorofenil)vinil]bórico (139 mg, 836 µmol) se cargaron inicialmente en diclorometano (2,0 ml) a temperatura ambiente. Posteriormente, trietilamina (120 µl, 840 µmol), acetato de cobre (II) (85,4 mg, 460 µmol), (5S)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo (100 mg, 418 µmol) y 2,2,6,6–tetrametilpiperidin–1–iloxilo (71,8 mg, 460 µmol) se añadieron. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Amoníaco 2 N en metanol (50 µl) se añadieron a la mezcla de reacción, que luego se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: gradiente de ciclohexano/acetato de etilo 7/1, 0/1). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 53,1 mg (35% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 2,10 min; MS (ESIpos): m /z = 360 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,008 (1,24), 0,008 (1,17), 1,014 (0,21), 1,098 (0,22), 1,423 (16,00), 1,864 (0,17), 1,872 (0,18), 2,086 (0,17), 2,097 (0,45), 2,107 (0,44), 2,120 (0,25), 2,134 (0,16), 2,141 (0,17), 2,323 (0,20), 2,327 (0,28), 2,332 (0,21), 2,366 (0,25), 2,523 (1,07), 2,636 (0,18), 2,665 (0,54), 2,669 (0,42), 2,674 (0,32), 2,679 (0,38), 2,691 (0,28), 2,710 (0,37), 2,738 (0,21), 2,750 (0,37), 2,762 (0,24), 2,792 (0,17), 4,502 (0,37), 4,511 (0,40), 4,517 (0,53), 4,526 (0,35), 6,753 (0,74), 6,789 (0,85), 7,121 (0,68), 7,143 (1,38), 7,165 (0,75), 7,393 (0,98), 7,429 (0,90), 7,543 (0,70), 7,557 (0,77), 7,565 (0,75), 7,574 (0,30), 7,579 (0,67).

Intermediario 231

(5RS,6RS)–2–{[3–fluoro–2–(trifluorometil)piridin–4–il]metil}–3–oxo–6–(trifluorometil)–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de etilo (mezcla diastereomérica; 4 isómeros)



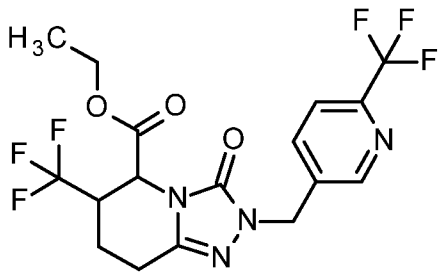
(5RS,6RS)–3–oxo–6–(trifluorometil)–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de etilo (mezcla diastereomérica, 4 isómeros) (400 mg, 62% de pureza, 888 µmol) se cargó inicialmente en acetonitrilo (6,2 ml). Carbonato de cesio (579 mg, 1,78 mmol) y 4–(clorometil)–3–fluoro–2–(trifluorometil)piridina (199 mg, 933 µmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 48 horas, la mezcla de reacción se mezcló con agua y acetato de etilo. La fase orgánica se removió y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre

sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 231 mg (73% de pureza, 42% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,82 min; MS (ESIpos): m /z = 457 $[M+H]^+$ y R_t = 1,85 min; MS (ESIpos): m /z = 457 $[M+H]^+$

Intermediario 232

(5RS,6RS)–3–oxo–6–(trifluorometil)–2–{[6–(trifluorometil)piridin–3–il]metil}–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de etilo (mezcla diastereomérica, 4 isómeros)



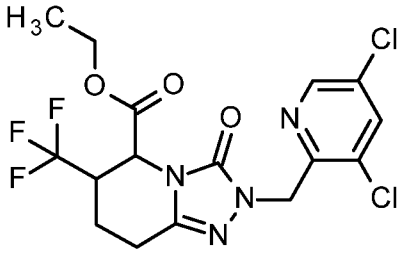
(5RS,6RS)–3–oxo–6–(trifluorometil)–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de etilo (mezcla diastereomérica, 4 isómeros) (250 mg, 62% de pureza, 555 µmol) se cargó inicialmente en acetonitrilo (3,9 ml). Carbonato de cesio (362 mg, 1,11 mmol) y 5–(clorometil)–2–(trifluorometil)piridina (114 mg, 583 µmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar durante la noche, la mezcla de reacción se mezcló a temperatura ambiente con agua y acetato de etilo. La fase orgánica se removió y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 131 mg (54% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 1,23 min; MS (ESIpos): m /z = 439 $[M+H]^+$ y R_t = 1,24 min; MS (ESIpos): m /z = 439 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (1,37), –0,008 (13,25), 0,008 (11,69), 0,146 (1,37), 1,148 (3,00), 1,166 (6,37), 1,185 (9,50), 1,203 (16,00), 1,221 (7,63), 1,833 (0,50), 2,018 (2,69), 2,036 (2,06), 2,052 (0,94), 2,327 (2,19), 2,366 (2,31), 2,523 (6,81), 2,669 (2,50), 2,710 (3,06), 2,764 (1,19), 2,781 (1,88), 2,825 (0,94), 2,869 (0,63), 3,425 (1,00), 4,147 (1,44), 4,154 (1,56), 4,165 (1,62), 4,172 (1,62), 4,179 (2,50), 4,196 (7,44), 4,214 (7,37), 4,232 (2,31), 4,648 (4,00), 4,662 (3,87), 4,815 (1,50), 4,829 (1,62), 5,010 (0,63), 5,058 (9,50), 5,099 (0,69), 7,927 (14,25), 7,930 (11,12), 8,642 (1,69), 8,655 (3,81).

Intermediario 233

(5RS,6RS)–2–[(3,5–dicloropiridin–2–il)metil]–3–oxo–6–(trifluorometil)–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de etilo (mezcla diastereomérica, 4 isómeros)



(5RS,6RS)–3–oxo–6–(trifluorometil)–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de etilo (mezcla diastereomérica, 4 isómeros) (566 mg, 2,03 mmol) se cargó inicialmente en acetonitrilo (15 ml). Carbonato de cesio (1,32 g, 4,05 mmol) y 3,5–dicloro–2–(clorometil)piridina (418 mg, 2,13 mmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar durante la noche, la mezcla de reacción se mezcló a temperatura ambiente con agua y acetato de etilo. La fase orgánica se removió y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm;

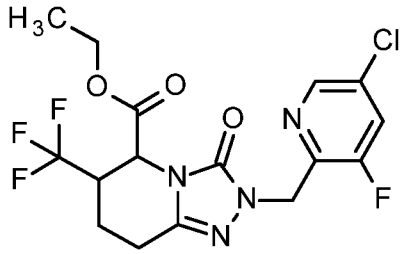
eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 235 mg (86% de pureza, 23% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 8): R_t = 2,82 min; MS (ESIpos): m /z = 439 $[M+H]^+$ y R_t = 2,87 min; MS (ESIpos): m /z = 439 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (1,83), –0,008 (16,00), 0,008 (12,50), 0,146 (1,68), 1,168 (2,67), 1,185 (5,56), 1,201 (8,91), 1,219 (15,85), 1,237 (7,62), 1,831 (0,46), 1,850 (0,46), 2,013 (2,74), 2,028 (2,51), 2,045 (1,22), 2,073 (1,22), 2,327 (1,98), 2,366 (2,44), 2,523 (5,94), 2,621 (0,84), 2,648 (1,07), 2,669 (3,28), 2,710 (2,44), 2,754 (1,98), 2,771 (1,07), 2,797 (0,99), 3,416 (1,07), 4,144 (1,30), 4,155 (1,30), 4,161 (1,37), 4,178 (2,74), 4,195 (7,62), 4,213 (7,47), 4,231 (2,36), 4,616 (4,11), 4,629 (4,04), 4,805 (1,52), 4,819 (1,45), 5,007 (1,22), 5,047 (7,70), 5,055 (6,78), 5,060 (8,15), 5,100 (1,22), 8,259 (3,28), 8,264 (4,11), 8,557 (4,27), 8,562 (4,11).

Intermediario 234

(5RS,6RS)–2–[(5–cloro–3–fluoropiridin–2–il)metil]–3–oxo–6–(trifluorometil)–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de etilo (mezcla diastereomérica, 4 isómeros)



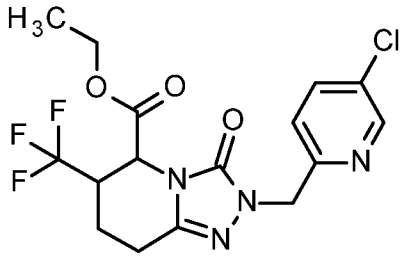
(5RS,6RS)–3–oxo–6–(trifluorometil)–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de etilo (mezcla diastereomérica, 4 isómeros) (432 mg, 1,55 mmol) se cargó inicialmente en acetonitrilo (10 ml). Carbonato de cesio (1,01 g, 3,09 mmol) y 5–cloro–2–(clorometil)–3–fluoropiridina (292 mg, 1,62 mmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar durante la noche, la mezcla de reacción se mezcló a temperatura ambiente con agua y acetato de etilo. La fase orgánica se removió y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 235 mg (36% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,90 min; MS (ESIpos): m /z = 423 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (1,95), –0,008 (16,00), 0,008 (15,09), 0,146 (1,90), 1,164 (2,12), 1,182 (4,63), 1,198 (4,02), 1,216 (5,88), 1,234 (2,85), 2,005 (0,91), 2,020 (0,82), 2,037 (0,48), 2,073 (1,08), 2,327 (0,95), 2,366 (1,08), 2,523 (3,11), 2,617 (0,43), 2,665 (1,08), 2,669 (1,17), 2,674 (1,08), 2,710 (1,21), 2,733 (0,56), 2,747 (0,82), 2,763 (0,61), 2,822 (0,43), 4,133 (0,48), 4,143 (1,08), 4,150 (1,17), 4,161 (1,17), 4,168 (1,08), 4,175 (1,04), 4,192 (2,81), 4,210 (2,72), 4,228 (0,86), 4,607 (1,43), 4,620 (1,43), 4,793 (1,08), 4,807 (1,08), 5,008 (2,68), 5,017 (2,64), 8,104 (1,30), 8,129 (1,38), 8,476 (1,86).

Intermediario 235

(5RS,6RS)–2–[(5–cloropiridin–2–il)metil]–3–oxo–6–(trifluorometil)–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de etilo (mezcla diastereomérica, 4 isómeros)



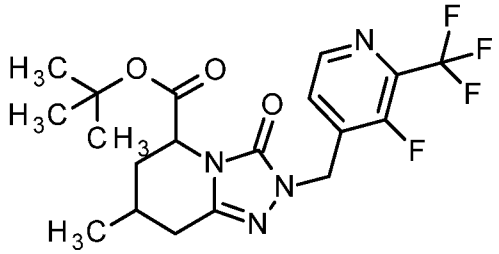
(5RS,6RS)–3–oxo–6–(trifluorometil)–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de etilo (mezcla diastereomérica, 4 isómeros) (400 mg, 1,43 mmol) se cargó inicialmente en acetonitrilo (7,1 ml). Carbonato de cesio (934 mg, 2,87 mmol) y 5–cloro–2–(clorometil)piridina (244 mg, 1,50 mmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar durante la noche, la mezcla de reacción se mezcló a temperatura ambiente con agua y acetato de etilo. La fase

orgánica se removió y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 135 mg (23% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,65 min; MS (ESIpos): m /z = 405 $[M+H]^+$ y R_t = 1,68 min; MS (ESIpos): m /z = 405 $[M+H]^+$

Intermediario 236

(5RS,7RS)–2–{[3–fluoro–2–(trifluorometil)piridin–4–il]metil}–7–metil–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo (mezcla diastereomérica, 4 isómeros)



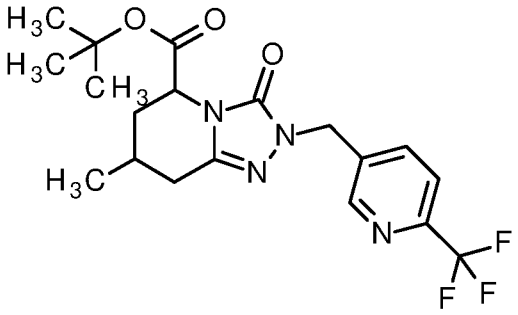
(5RS,7RS)–7–metil–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo (mezcla diastereomérica, 4 isómeros) (300 mg, 1,18 mmol) se cargó inicialmente en acetonitrilo (6,0 ml). Carbonato de cesio (965 mg, 2,96 mmol) y 4–(clorometil)–3–fluoro–2–(trifluorometil)piridina (266 mg, 1,24 mmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar a 60 °C durante la noche, la mezcla de reacción se mezcló con agua y acetato de etilo. La fase orgánica se removió y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 374 mg (73% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 1,02 min; MS (ESIpos): m /z = 431 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,018 (2,06), 1,035 (2,12), 1,354 (5,48), 1,393 (0,48), 1,410 (16,00), 1,911 (0,98), 2,228 (0,46), 2,241 (0,62), 2,269 (0,49), 2,650 (0,42), 4,303 (0,47), 4,313 (0,45), 5,067 (1,13), 5,079 (1,12), 5,133 (0,72), 7,619 (0,77), 7,632 (0,57), 8,569 (0,89), 8,581 (0,89).

Intermediario 237

(5RS,7RS)–7–metil–3–oxo–2–{[6–(trifluorometil)piridin–3–il]metil}–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo (mezcla diastereomérica, 4 isómeros)



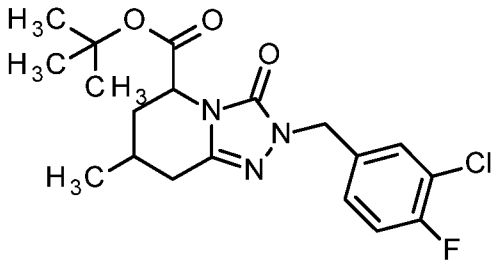
(5RS,7RS)–7–metil–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo (mezcla diastereomérica, 4 isómeros) (247 mg, 975 µmol) se cargó inicialmente en acetonitrilo (5,0 ml). Carbonato de cesio (794 mg, 2,44 mmol) y 5–(clorometil)–2–(trifluorometil)piridina (200 mg, 1,02 mmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar a 60 °C durante la noche, la mezcla de reacción se mezcló con agua y acetato de etilo. La fase orgánica se removió y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 274 mg (68% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,98 min; MS (ESIpos): m /z = 413 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,011 (2,18), 1,028 (2,23), 1,337 (5,62), 1,385 (0,63), 1,406 (16,00), 1,905 (1,13), 2,217 (0,52), 2,230 (0,66), 2,258 (0,53), 2,641 (0,48), 4,279 (0,40), 4,295 (0,47), 4,305 (0,45), 5,019 (2,49), 5,077 (0,86), 7,921 (1,40), 7,931 (0,85), 7,936 (0,83), 8,667 (0,73).

Intermediario 238

(5RS,7RS)–2–(3–cloro–4–fluorobencil)–7–metil–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo (mezcla diastereomérica, 4 isómeros)



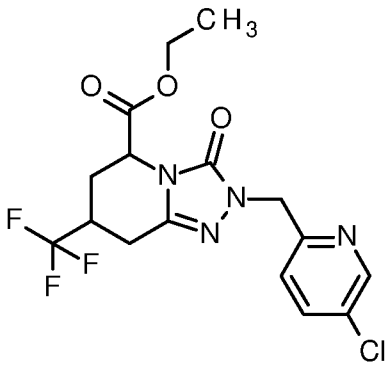
(5RS,7RS)–7–metil–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo (mezcla diastereomérica, 4 isómeros) (300 mg, 1,18 mmol) se cargó inicialmente en acetonitrilo (6,0 ml). Carbonato de cesio (965 mg, 2,96 mmol) y 4–(bromometil)–2–cloro–1–fluorobenceno (278 mg, 1,24 mmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar durante la noche, la mezcla de reacción se mezcló a temperatura ambiente con agua y acetato de etilo. La fase orgánica se removió y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 327 mg (70% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 2,09 min; MS (ESIpos): m /z = 396 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,008 (0,46), 1,011 (2,15), 1,027 (2,14), 1,348 (0,46), 1,381 (0,71), 1,411 (16,00), 2,186 (0,41), 2,214 (0,51), 2,227 (0,60), 2,255 (0,51), 4,275 (0,41), 4,291 (0,48), 4,302 (0,45), 4,834 (1,64), 7,376 (0,59), 7,399 (0,79), 7,421 (0,44), 7,448 (0,45), 7,453 (0,42), 7,466 (0,45).

Intermediario 239

(5RS,7RS)–2–[(5–cloropiridin–2–il)metil]–3–oxo–7–(trifluorometil)–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de etilo (mezcla diastereomérica, 4 isómeros)



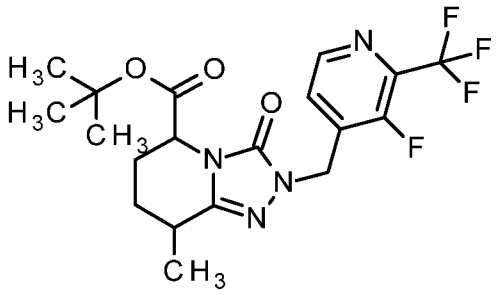
(5RS,7RS)–3–oxo–7–(trifluorometil)–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de etilo (mezcla diastereomérica, 4 isómeros) (500 mg, 1,70 mmol) se cargó inicialmente en acetonitrilo (20 ml). Carbonato de cesio (1,39 g, 4,25 mmol) y 5–cloro–2–(clorometil)piridina hidrochloride (355 mg, 1,79 mmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar durante la noche, la mezcla de reacción se concentró a la mitad y se mezcló a temperatura ambiente con agua y acetato de etilo. La fase orgánica se removió y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 248 mg (36% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,89 min; MS (ESIpos): m /z = 405 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (0,41), 0,146 (0,41), 1,183 (4,99), 1,201 (15,06), 1,217 (16,00), 1,234 (6,56), 1,780 (0,75), 1,810 (1,63), 1,841 (1,78), 1,871 (0,84), 2,296 (0,77), 2,324 (2,75), 2,336 (2,13), 2,366 (0,42), 2,670 (0,49), 2,686 (0,67), 2,716 (1,72), 2,740 (1,79), 2,753 (1,97), 2,770 (1,78), 2,780 (2,11), 2,810 (2,19), 2,888 (1,32), 2,895 (1,52), 2,929 (0,83), 2,935 (0,84), 2,986 (1,41), 3,015 (1,12), 3,082 (0,72), 4,148 (0,92), 4,162 (2,00), 4,179 (5,57), 4,197 (5,43), 4,217 (2,69), 4,235 (1,82), 4,245 (0,93), 4,253 (0,62), 4,262 (0,85), 4,531 (1,67), 4,546 (1,90), 4,559 (1,81), 4,573 (1,61), 4,824 (1,22), 4,831 (1,64), 4,844 (1,28), 4,948 (11,83), 4,977 (9,93), 7,234 (2,72), 7,256 (2,91), 7,271 (3,45), 7,292 (3,70), 7,929 (3,74), 7,935 (3,92), 7,949 (3,59), 7,956 (3,73), 8,579 (4,25), 8,584 (4,25).

Intermediario 240

(5RS,8RS)–2–{[3–fluoro–2–(trifluorometil)piridin–4–il]metil}–8–metil–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo (mezcla diastereomérica, 4 isómeros)

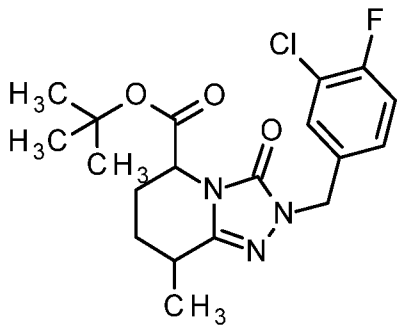


(5RS,8RS)–8–metil–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo (mezcla diastereomérica; 4 isómeros) (300 mg, 1,18 mmol) se cargó inicialmente en acetonitrilo (10 ml). Carbonato de cesio (424 mg, 1,30 mmol) y 4–(clorometil)–3–fluoro–2–(trifluorometil)piridina (266 mg, 1,24 mmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar durante la noche, la mezcla de reacción se mezcló a temperatura ambiente con agua y acetato de etilo. La fase orgánica se removió y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. Se obtuvieron 456 mg (89% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 2,09 min; MS (ESIpos): m /z = 429 $[M-H]^+$

Intermediario 241

(5RS,8RS)–2–(3–cloro–4–fluorobencil)–8–metil–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo (mezcla diastereomérica, 4 isómeros)

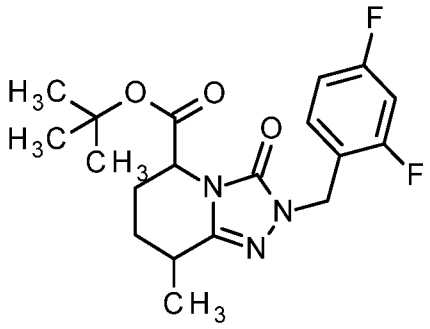


(5RS,8RS)–8–metil–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo (mezcla diastereomérica; 4 isómeros) (300 mg, 1,18 mmol) se cargó inicialmente en acetonitrilo (10 ml). Carbonato de cesio (772 mg, 2,37 mmol) y 2–cloro–4–(clorometil)–1–fluorobenceno (223 mg, 1,24 mmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar durante la noche, la mezcla de reacción se mezcló a temperatura ambiente con agua y acetato de etilo. La fase orgánica se removió y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 450 mg (87% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t =,08 min; MS (ESIpos): m /z = 340 $[M–tBu+H]^+$

Intermediario 242

(5RS,8RS)–2–(2,4–difluorobencil)–8–metil–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo (mezcla diastereomérica, 4 isómeros)

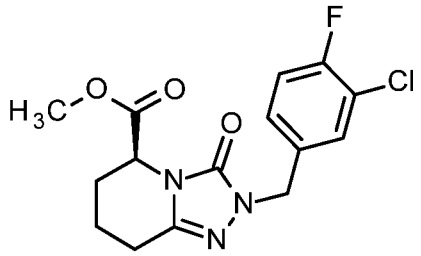


(5RS,8RS)–8–metil–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo (mezcla diastereomérica; 4 isómeros) (300 mg, 1,18 mmol) se cargó inicialmente en acetonitrilo (10 ml). Carbonato de cesio (772 mg, 2,37 mmol) y 1–(clorometil)–2,4–difluorobenceno (202 mg, 1,24 mmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar durante la noche, la mezcla de reacción se mezcló a temperatura ambiente con agua y acetato de etilo. La fase orgánica se removió y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. Se obtuvieron 400 mg (84% de pureza, 75% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,44 min; MS (ESIpos): m /z = 380 $[M+H]^+$

Intermediario 243

(5S)–2–(2–cloro–4–fluorobencil)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de metilo

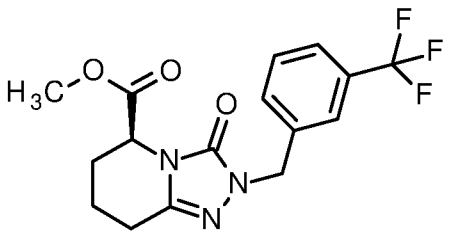


(5S)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de metilo (110 mg, 559 µmol) se cargó inicialmente en acetonitrilo (2,0 ml, 38 mmol). Carbonato de cesio (273 mg, 838 µmol) y 2–cloro–4–(clorometil)–1–fluorobenceno (105 mg, 587 µmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar durante la noche, la mezcla de reacción se mezcló a reflujo con agua y acetato de etilo. La fase orgánica se removió y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. Se obtuvieron 58,5 mg (30% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 1,11 min; MS (ESIpos): m /z = 340 $[M+H]^+$

Intermediario 244

(5S)–3–oxo–2–[3–(trifluorometil)bencil]–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de metilo



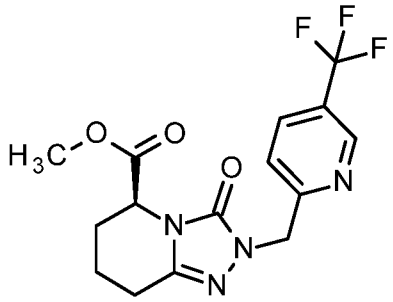
(5S)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de metilo (300 mg, 1,52 mmol) se cargó inicialmente en acetonitrilo (6,0 ml). Carbonato de cesio (744 mg, 2,28 mmol) y 1–(bromometil)–3–(trifluorometil)benceno (382 mg, 1,60 mmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar durante la noche, la mezcla de reacción se mezcló a reflujo con agua, ácido clorhídrico acuoso 1 N y acetato de etilo. La fase orgánica se removió y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_18, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 345 mg (64% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 1,15 min; MS (ESIpos): m /z = 356 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,196 (2,01), 1,212 (3,72), 1,226 (2,33), 1,502 (0,44), 1,530 (0,49), 1,802 (0,57), 1,826 (0,49), 1,835 (0,51), 2,078 (0,89), 2,093 (0,89), 2,120 (0,57), 2,131 (0,51), 2,139 (0,55), 2,147 (0,53), 2,328 (0,59), 2,562 (1,35), 2,577 (0,99), 2,589 (0,99), 2,603 (0,80), 2,629 (0,74), 2,641 (1,31), 2,653 (0,76), 2,671 (1,02), 2,711 (0,51), 2,891 (0,42), 3,702 (16,00), 4,622 (1,08), 4,631 (1,23), 4,637 (1,44), 4,647 (1,10), 4,960 (4,25), 4,965 (4,25), 7,101 (5,21), 7,519 (1,04), 7,538 (1,71), 7,584 (0,95), 7,603 (2,01), 7,615 (2,41), 7,658 (1,63), 7,676 (0,87).

Intermediario 245

(5S)–3–oxo–2–{[5–(trifluorometil)piridin–2–il]metil}–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de metilo



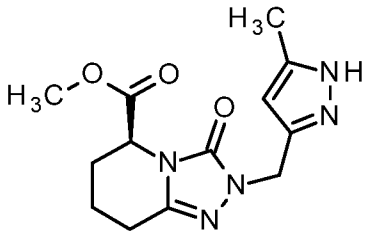
(5S)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de metilo (187 mg, 947 µmol) se cargó inicialmente en acetonitrilo (4,0 ml). Carbonato de cesio (463 mg, 1,42 mmol) y 2–(bromometil)–5–(trifluorometil)piridina (250 mg, 1,04 mmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar durante la noche, la mezcla de reacción se mezcló a temperatura ambiente con agua, ácido clorhídrico acuoso 1 N y acetato de etilo. La fase orgánica se removió y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_18, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 185 mg (55% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,34 min; MS (ESIpos): m /z = 357 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,560 (0,40), 1,827 (0,50), 1,841 (0,44), 1,851 (0,42), 2,083 (0,45), 2,092 (0,76), 2,106 (0,76), 2,126 (0,45), 2,135 (0,53), 2,147 (0,47), 2,155 (0,52), 2,163 (0,48), 2,559 (0,44), 2,575 (0,90), 2,589 (0,77), 2,601 (0,78), 2,615 (0,64), 2,637 (0,60), 2,649 (1,13), 2,661 (0,72), 2,691 (0,47), 3,715 (16,00), 4,631 (1,05), 4,641 (1,16), 4,647 (1,36), 4,657 (1,01), 5,063 (5,88), 7,396 (1,64), 7,416 (1,71), 8,223 (1,06), 8,228 (1,09), 8,243 (1,02), 8,249 (1,04), 8,935 (1,74).

Intermediario 246

(5S)–2–[(5–metil–1H–pirazol–3–il)metil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de metilo

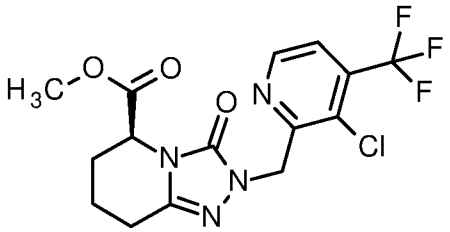


(5S)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de metilo (200 mg, 1,01 mmol) se cargó inicialmente en acetonitrilo (5,0 ml). Carbonato de cesio (364 mg, 1,12 mmol) y clorhidrato de 3–(clorometil)–5–metil–1H–pirazol (178 mg, 1,06 mmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar durante la noche, la mezcla de reacción se mezcló a temperatura ambiente con agua, ácido clorhídrico acuoso 1 N y acetato de etilo. La fase orgánica se removió y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 60,7 mg (21% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 0,85 min; MS (ESIpos): m /z = 292 $[M+H]^+$

Intermediario 247

(5S)–2–{[3–cloro–4–(trifluorometil)piridin–2–il]metil}–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de metilo

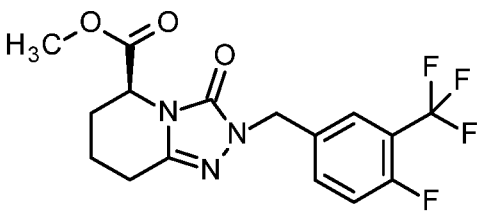


(5S)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de metilo (150 mg, 761 µmol) se cargó inicialmente en acetonitrilo (5,0 ml). Carbonato de cesio (273 mg, 837 µmol) y clorhidrato de 3–cloro–2–(clorometil)–4–(trifluorometil)piridina (532 mg, 40% de pureza, 799 µmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar durante la noche, la mezcla de reacción se mezcló a temperatura ambiente con agua, ácido clorhídrico acuoso 1 N y acetato de etilo. La fase orgánica se removió y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 137 mg (46% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 1,06 min; MS (ESIpos): m /z = 391 $[M+H]^+$

Intermediario 248

(5S)–2–[4–fluoro–3–(trifluorometil)bencil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de metilo

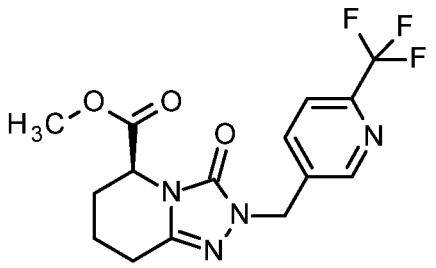


(5S)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de metilo (200 mg, 1,01 mmol) se cargó inicialmente en acetonitrilo (5,0 ml). Carbonato de cesio (826 mg, 2,54 mmol) y 4–(bromometil)–1–fluoro–2–(trifluorometil)benceno (287 mg, 1,12 mmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar durante la noche, la mezcla de reacción se mezcló a temperatura ambiente con agua, ácido clorhídrico acuoso 1 N y acetato de etilo. La fase orgánica se removió y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 370 mg (98% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,88 min; MS (ESIpos): m /z = 374 $[M+H]^+$

Intermediario 249

(5S)–3–oxo–2–{[6–(trifluorometil)piridin–3–il]metil}–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de metilo

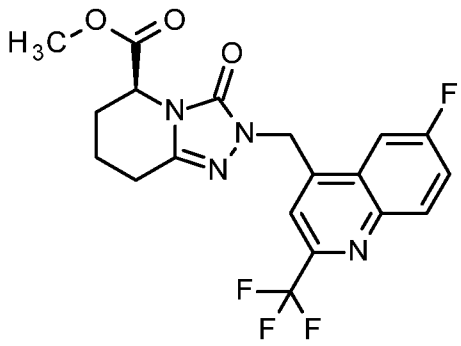


(5S)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de metilo (400 mg, 2,03 mmol) se cargó inicialmente en acetonitrilo (10 ml). Carbonato de cesio (991 mg, 3,04 mmol) y 5–(bromometil)–2–(trifluorometil)piridina (511 mg, 2,13 mmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar durante la noche, la mezcla de reacción se mezcló a temperatura ambiente con agua y acetato de etilo. La fase orgánica se removió y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. Se obtuvieron 622 mg (79% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,73 min; MS (ESIpos): m /z = 357 $[M+H]^+$

Intermediario 250

(5S)–2–{[6–fluoro–2–(trifluorometil)quinolin–4–il]metil}–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de metilo

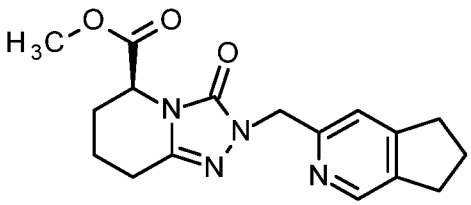


(5S)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de metilo (200 mg, 1,01 mmol) se cargó inicialmente en acetonitrilo. Carbonato de cesio (826 mg, 2,54 mmol) y 4–(clorometil)–6–fluoro–2–(trifluorometil)quinolina (453 mg, 62% de pureza, 1,06 mmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar durante la noche, la mezcla de reacción se mezcló a temperatura ambiente con agua y acetato de etilo. La fase orgánica se removió y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 59,0 mg (14% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 1,24 min; MS (ESIpos): m /z = 425 $[M+H]^+$

Intermediario 251

(5S)–2–(6,7–dihidro–5H–ciclopenta[c]piridin–3–ilmetil)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de metilo

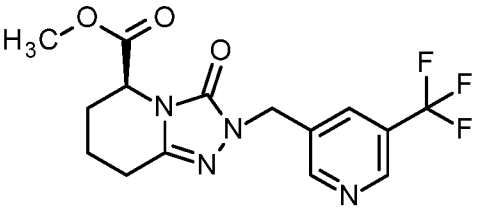


(5S)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de metilo (85,5 mg, 433 µmol) se cargó inicialmente en acetonitrilo (10 ml). Carbonato de cesio (353 mg, 1,08 mmol) y clorhidrato de 3–(clorometil)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridina (115 mg, 563 µmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche y a reflujo durante otras 3 horas, la mezcla de reacción se enfrió y se mezcló con agua y acetato de etilo. La fase orgánica se removió y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 106 mg (90% de pureza, 67% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 0,75 min; MS (ESIpos): m /z = 329 $[M+H]^+$

Intermediario 252

(5S)–3–oxo–2–{[5–(trifluorometil)piridin–3–il]metil}–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de metilo

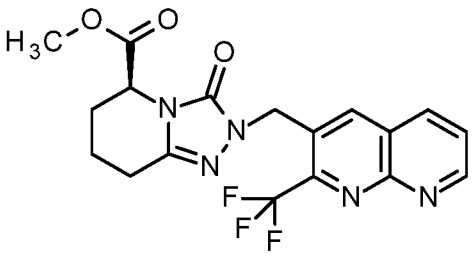


(5S)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de metilo (90,0 mg, 456 µmol) se cargó inicialmente en acetonitrilo (10 ml). Carbonato de cesio (372 mg, 1,14 mmol) y 3–(clorometil)–5–(trifluorometil)piridina (116 mg, 593 µmol) se añadieron posteriormente. La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 3 horas, a temperatura ambiente durante la noche y luego a reflujo durante otras 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y agua y acetato de etilo se añadieron. La fase orgánica se removió y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 40,9 mg (25% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,29 min; MS (ESIpos): m /z = 357 $[M+H]^+$

Intermediario 253

(5S)–3–oxo–2–{[2–(trifluorometil)–1,8–naftiridin–3–il]metil}–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de metilo



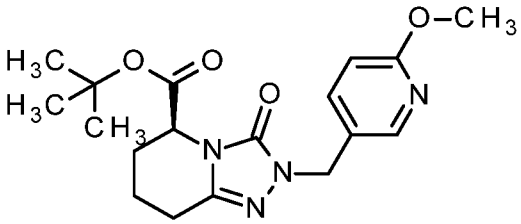
(5S)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de metilo (28,3 mg, 143 µmol) se cargó inicialmente en acetonitrilo (3,0 ml). Carbonato de cesio (187 mg, 574 µmol) y 3–(clorometil)–2–(trifluorometil)–1,8–naftiridina (46,0 mg, 187 µmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar a reflujo durante 3 horas, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se mezcló con agua y acetato de etilo. La fase orgánica se removió y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 9,70 mg (17% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,23 min; MS (ESIpos): m /z = 408 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,008 (2,26), 0,008 (1,74), 1,572 (0,46), 1,832 (0,55), 1,843 (0,53), 1,857 (0,48), 1,867 (0,48), 2,111 (0,58), 2,135 (1,21), 2,144 (0,85), 2,152 (0,66), 2,164 (0,53), 2,172 (0,55), 2,179 (0,48), 2,327 (0,61), 2,366 (0,52), 2,523 (2,03), 2,561 (0,52), 2,589 (0,90), 2,604 (0,78), 2,616 (0,79), 2,630 (0,66), 2,656 (0,65), 2,667 (1,51), 2,679 (0,84), 2,709 (0,92), 3,732 (16,00), 4,672 (1,05), 4,682 (1,15), 4,688 (1,44), 4,697 (1,01), 5,239 (5,10), 7,818 (1,42), 7,828 (1,44), 7,838 (1,45), 7,849 (1,49), 8,434 (3,29), 8,583 (1,49), 8,588 (1,59), 8,604 (1,46), 8,609 (1,43), 9,248 (1,43), 9,253 (1,53), 9,258 (1,53), 9,263 (1,42).

Intermediario 254

(5S)–2–[(6–metoxipiridin–3–il)metil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo



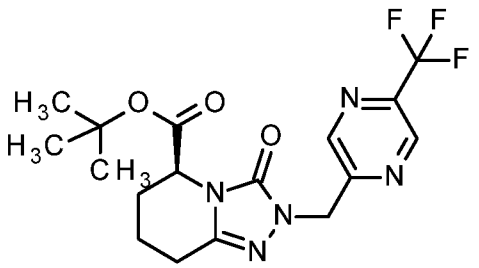
(5S)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo (1,33 g, 5,55 mmol) se cargó inicialmente en acetonitrilo (30 ml). Carbonato de cesio (4,52 g, 13,9 mmol), 5–(clorometil)–2–metoxipiridina (963 mg, 6,11 mmol) y yoduro de sodio (5,00 mg, 0,03 mmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar durante 4 días, la mezcla de reacción se mezcló a temperatura ambiente con agua y acetato de etilo. La fase orgánica se removió y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: gradiente de ciclohexano/acetato de etilo). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 751 mg (37% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,56 min; MS (ESIpos): m /z = 361 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,385 (16,00), 2,048 (0,54), 2,058 (0,48), 2,525 (0,41), 3,825 (6,81), 4,424 (0,60), 4,791 (2,68), 6,785 (0,78), 6,807 (0,84), 7,574 (0,51), 7,580 (0,52), 7,595 (0,49), 7,602 (0,50), 8,074 (0,67), 8,080 (0,65).

Intermediario 255

(5S)–3–oxo–2–{[5–(trifluorometil)pirazin–2–il]metil}–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo

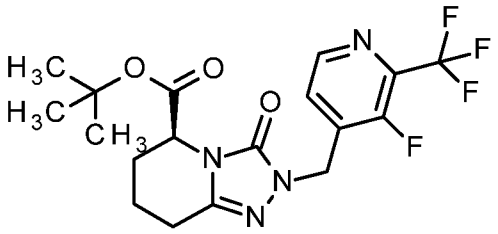


(5S)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo (300 mg, 1,25 mmol) se cargó inicialmente en acetonitrilo (4,1 ml). Carbonato de cesio (1,02 g, 3,13 mmol) y 2–(clorometil)–5–(trifluorometil)pirazina (259 mg, 1,32 mmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar durante la noche, la mezcla de reacción se mezcló a temperatura ambiente con agua y acetato de etilo. La fase orgánica se removió y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_18, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 111 mg (22% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 0,83 min; MS (ESIneg): m /z = 457 $[M–tBu+H]^+$

Intermediario 256

(5S)–2–{[3–fluoro–2–(trifluorometil)piridin–4–il]metil}–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo

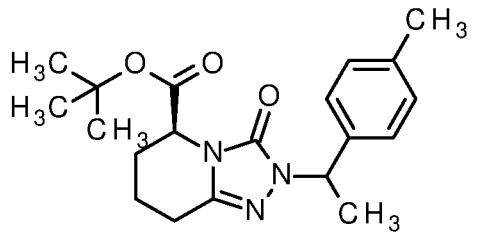


(5S)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo (970 mg, 4,05 mmol) se cargó inicialmente en acetonitrilo (20 ml). Carbonato de cesio (3,30 g, 10,1 mmol) y 4–(clorometil)–3–fluoro–2–(trifluorometil)piridina (978 mg, 93% de pureza, 4,26 mmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar a reflujo durante 2 horas y la agitación durante la noche, la mezcla de reacción se mezcló a temperatura ambiente con agua y acetato de etilo. La fase orgánica se removió y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. Se obtuvieron 1,37 g (80% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,92 min; MS (ESIpos): m /z = 417 $[M+H]^+$

Intermediario 257

(5S)–2–[(1RS)–1–(4–metilfenil)etil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo (mezcla diastereomérica, 2 isómeros)



(5S)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo (200 mg, 836 µmol) se cargó inicialmente en acetonitrilo (5,5 ml). Carbonato de cesio (681 mg, 2,09 mmol) y 1–[(1RS)–1–cloroetil]–4–metilbenceno (142 mg, 919 µmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar durante la noche, la mezcla de reacción se mezcló a temperatura ambiente con agua, ácido clorhídrico acuoso 1 N y acetato de etilo. La fase orgánica se removió y la

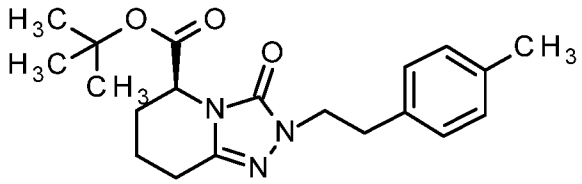
fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 69,8 mg (23% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 1,35 min; MS (ESIpos): m /z = 302 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,322 (0,75), 1,341 (16,00), 1,587 (2,31), 1,605 (2,28), 2,048 (0,49), 2,059 (0,49), 2,266 (4,00), 2,518 (0,52), 4,407 (0,57), 5,271 (0,49), 5,288 (0,48), 7,111 (0,75), 7,131 (1,46), 7,173 (1,69), 7,193 (0,87).

Intermediario 258

(5S)–2–[2–(4–metilfenil)etil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo



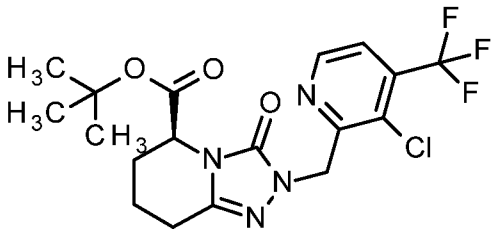
(5S)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo (250 mg, 1,04 mmol) se cargó inicialmente en acetonitrilo (8,0 ml). Carbonato de cesio (851 mg, 2,61 mmol) y 1–(2–bromoetil)–4–metilbenceno (180 µl, 1,1 mmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar durante la noche, la mezcla de reacción se mezcló a temperatura ambiente con agua, ácido clorhídrico acuoso 1 N y acetato de etilo. La fase orgánica se removió y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 238 mg (64% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 1,35 min; MS (ESIpos): m /z = 302 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,394 (16,00), 2,041 (0,53), 2,051 (0,48), 2,255 (4,71), 2,864 (0,59), 2,883 (1,12), 2,902 (0,64), 3,778 (0,43), 3,783 (0,44), 3,796 (0,81), 3,803 (0,81), 4,373 (0,59), 7,089 (6,23).

Intermediario 259

(5S)–2–{[3–cloro–4–(trifluorometil)piridin–2–il]metil}–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo

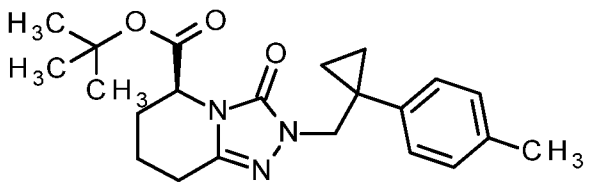


(5S)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo (991 mg, 4,14 mmol) se cargó inicialmente en acetonitrilo (19 ml). Carbonato de cesio (1,48 g, 4,55 mmol) y 3–cloro–2–(clorometil)–4–(trifluorometil)piridina (1,00 g, 4,35 mmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar durante la noche, la mezcla de reacción se mezcló a reflujo con agua y acetato de etilo. La fase orgánica se removió y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 794 mg (42% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 1,28 min; MS (ESIpos): m /z = 377 $[M-tBu+H]^+$

Intermediario 260

(5S)–2–{[1–(4–metilfenil)ciclopropil]metil}–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo



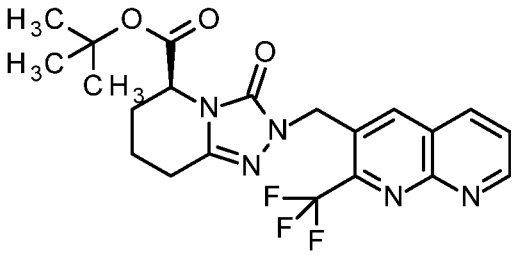
(5S)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo (120 mg, 500 µmol) se cargó inicialmente en acetonitrilo (3,0 ml). Carbonato de cesio (408 mg, 1,25 mmol) y 1–[1–(bromometil)ciclopropil]–4–metilbenceno (124 mg, 550 µmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar durante la noche, la mezcla de reacción se mezcló a temperatura ambiente con agua y acetato de etilo. La fase orgánica se removió y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. Se obtuvieron 167 mg (90% de pureza, 78% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 2,13 min; MS (ESIpos): m /z = 384 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 0,752 (0,63), 0,772 (0,71), 0,977 (1,55), 1,157 (0,59), 1,175 (1,19), 1,192 (0,62), 1,344 (1,25), 1,378 (16,00), 1,405 (1,99), 1,417 (0,84), 1,988 (2,18), 2,016 (0,51), 2,027 (0,54), 2,037 (0,43), 2,232 (4,19), 2,249 (0,42), 2,519 (0,47), 3,755 (0,54), 3,792 (0,96), 3,866 (1,00), 3,902 (0,51), 4,020 (0,51), 4,038 (0,51), 4,322 (0,42), 4,333 (0,42), 4,337 (0,59), 4,347 (0,44), 7,025 (0,89), 7,045 (1,39), 7,119 (1,76), 7,139 (1,14).

Intermediario 261

(5S)–3–oxo–2–{[2–(trifluorometil)–1,8–naftiridin–3–il]metil}–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo



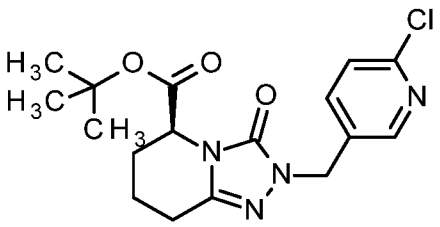
(5S)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo (208 mg, 868 µmol) se cargó inicialmente en acetonitrilo (20 ml). Carbonato de cesio (1,13 g, 3,47 mmol) y 3–(clorometil)–2–(trifluorometil)–1,8–naftiridina (278 mg, 1,13 mmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar durante 48 horas, la mezcla de reacción se mezcló a temperatura ambiente con agua y acetato de etilo. La fase orgánica se removió y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_18, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 146 mg (38% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,65 min; MS (ESIpos): m /z = 450 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,421 (16,00), 2,113 (0,64), 2,125 (0,64), 2,665 (0,41), 4,520 (0,73), 5,235 (1,07), 7,820 (0,54), 7,830 (0,56), 7,840 (0,56), 7,851 (0,57), 8,449 (1,25), 8,564 (0,56), 8,569 (0,57), 8,585 (0,55), 8,589 (0,52), 9,245 (0,61), 9,250 (0,64), 9,256 (0,63), 9,261 (0,57).

Intermediario 262

(5S)–2–[(6–cloropiridin–3–il)metil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo

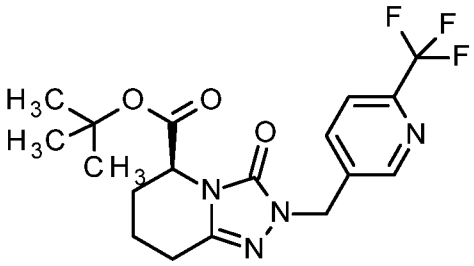


(5S)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo (552 mg, 2,31 mmol) se cargó inicialmente en acetonitrilo (11 ml). Carbonato de cesio (1,13 g, 3,46 mmol) y 5–(bromometil)–2–cloropiridina (500 mg, 2,42 mmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar durante la noche, la mezcla de reacción se mezcló a temperatura ambiente con agua y acetato de etilo. La fase orgánica se removió y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 509 mg (93% de pureza, 56% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 1,13 min; MS (ESIpos): m /z = 365 $[M+H]^+$

Intermediario 263

(5S)–3–oxo–2–{[6–(trifluorometil)piridin–3–il]metil}–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo

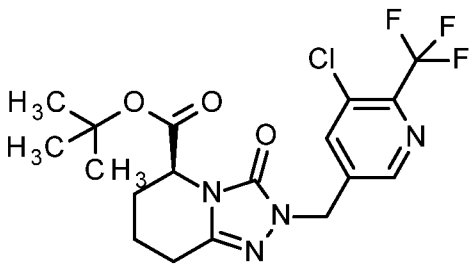


(5S)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo (1,00 g, 4,18 mmol) se cargó inicialmente en acetonitrilo (21 ml). Carbonato de cesio (2,04 g, 6,27 mmol) y 5–(clorometil)–2–(trifluorometil)piridina (858 mg, 4,39 mmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar durante la noche, la mezcla de reacción se mezcló a temperatura ambiente con agua y acetato de etilo. La fase orgánica se removió y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. Se obtuvieron 1,71 g (100% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,73 min; MS (ESIpos): m /z = 399 $[M+H]^+$

Intermediario 264

(5S)–2–{[5–cloro–6–(trifluorometil)piridin–3–il]metil}–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo



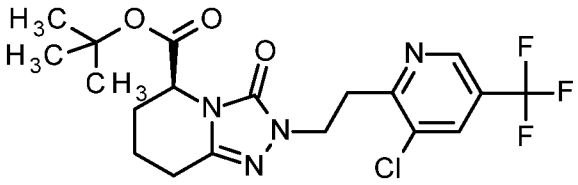
(5S)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo (163 mg, 682 µmol) se cargó inicialmente en acetonitrilo (5,0 ml). Carbonato de cesio (555 mg, 1,70 mmol) y 3–cloro–5–(clorometil)–2–(trifluorometil)piridina (549 mg, 30% de pureza, 716 µmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar durante la

noche, la mezcla de reacción se mezcló a temperatura ambiente con agua y acetato de etilo. La fase orgánica se removió y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 156 mg (72% de pureza, 38% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 1,35 min; MS (ESIpos): m /z = 377 $[M-tBu+H]^+$

Intermediario 265

(5S)–2–{2–[3–cloro–5–(trifluorometil)piridin–2–il]etil}–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo



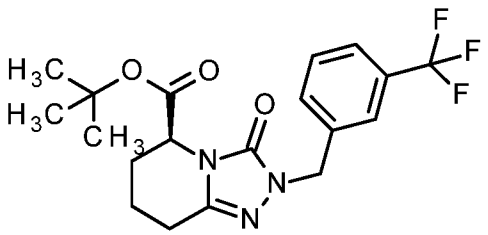
(5S)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo (95,0 mg, 397 µmol) se cargó inicialmente en acetonitrilo (3,0 ml). Carbonato de cesio (323 mg, 992 µmol) y 3–cloro–2–(2–cloroetil)–5–(trifluorometil)piridina (113 mg, 94% de pureza, 437 µmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar durante la noche, la mezcla de reacción se mezcló a temperatura ambiente con agua y acetato de etilo. La fase orgánica se removió y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 74,5 mg (42% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 1,36 min; MS (ESIpos): m /z = 391 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,008 (2,40), 0,008 (1,82), 1,389 (16,00), 2,034 (0,55), 2,619 (0,43), 2,669 (0,51), 4,058 (0,75), 4,077 (1,16), 4,094 (0,66), 4,361 (0,59), 8,407 (0,85), 8,871 (0,84).

Intermediario 266

(5S)–3–oxo–2–[3–(trifluorometil)bencil]–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo



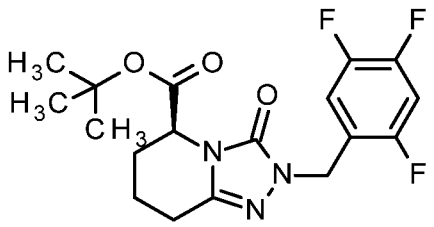
(5S)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo (400 mg, 1,67 mmol) se cargó inicialmente en acetonitrilo (6,0 ml). Carbonato de cesio (817 mg, 2,51 mmol) y 1–(bromometil)–3–(trifluorometil)benceno (420 mg, 1,76 mmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar durante la noche, la mezcla de reacción se mezcló a temperatura ambiente con agua y acetato de etilo. La fase orgánica se removió y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. Se obtuvieron 581 mg (87% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,98 min; MS (ESIpos): m /z = 398 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,008 (0,69), 0,008 (0,57), 1,384 (16,00), 1,400 (0,78), 2,068 (0,55), 2,077 (0,49), 2,523 (0,41), 4,460 (0,57), 4,949 (1,19), 4,965 (1,15), 7,558 (0,62), 7,575 (0,40), 7,594 (0,64), 7,629 (0,79), 7,652 (0,50).

Intermediario 267

(5S)–3–oxo–2–(2,4,5–trifluorobencil)–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo



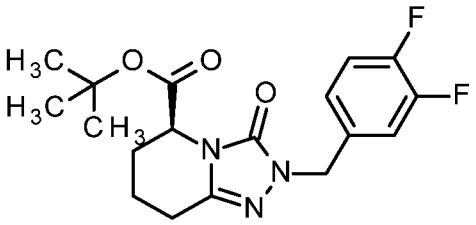
(5S)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo (400 mg, 1,67 mmol) se cargó inicialmente en acetonitrilo (10 ml). Carbonato de cesio (572 mg, 1,76 mmol) y 1–(clorometil)–2,4,5–trifluorobenceno (317 mg, 1,76 mmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar durante la noche, la mezcla de reacción se mezcló a temperatura ambiente con agua y acetato de etilo. La fase orgánica se removió y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. Se obtuvieron 523 mg (80% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,87 min; MS (ESIpos): m /z = 328 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,175 (0,64), 1,394 (16,00), 1,988 (1,17), 2,060 (0,65), 2,069 (0,65), 2,072 (0,65), 2,627 (0,44), 4,428 (0,44), 4,442 (0,62), 4,864 (2,33).

Intermediario 268

(5S)–2–(3,4–difluorobencil)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo

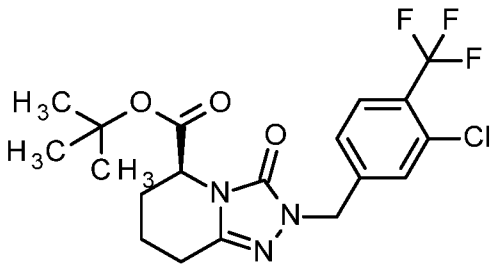


(5S)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo (500 mg, 2,09 mmol) se cargó inicialmente en acetonitrilo (10 ml). Carbonato de cesio (1,70 g, 5,22 mmol) y 4–(bromometil)–1,2–difluorobenceno (454 mg, 2,19 mmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar durante la noche, la mezcla de reacción se mezcló a temperatura ambiente con agua y acetato de etilo. La fase orgánica se removió y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. Se obtuvieron 900 mg (78% de pureza, 92% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 0,83 min; MS (ESIpos): m /z = 310 $[M-tBu+H]^+$

Intermediario 269

(5S)–2–[3–cloro–4–(trifluorometil)bencil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo



(5S)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo (400 mg, 1,67 mmol) se cargó inicialmente en acetonitrilo (8,0 ml). Carbonato de cesio (1,36 g, 4,18 mmol) y 2–cloro–4–(clorometil)–1–(trifluorometil)benceno (402 mg, 1,76 mmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar durante la noche, la mezcla de reacción se mezcló a temperatura ambiente con agua y acetato de etilo. La fase orgánica se removió y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa

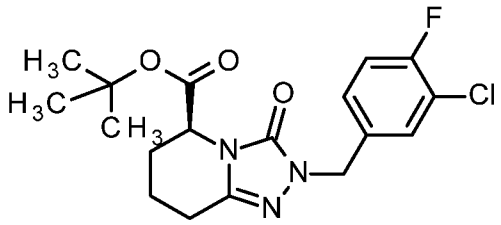
saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_18, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 190 mg (26% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 2,12 min; MS (ESIpos): m /z = 454 $[M+Na]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,008 (0,90), 0,008 (0,82), 1,390 (16,00), 2,075 (0,55), 4,466 (0,60), 4,970 (1,54), 7,404 (0,46), 7,425 (0,49), 7,584 (0,94), 7,844 (0,81), 7,865 (0,75).

Intermediario 270

(5S)–2–(3–cloro–4–fluorobencil)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo

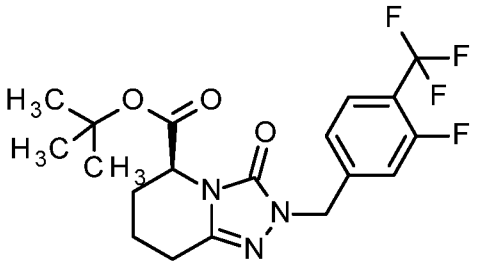


(5S)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo (500 mg, 2,09 mmol) se cargó inicialmente en acetonitrilo (10 ml). Carbonato de cesio (1,70 g, 5,22 mmol) y 4–(bromometil)–2–cloro–1–fluorobenceno (490 mg, 2,19 mmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar durante la noche, la mezcla de reacción se mezcló a temperatura ambiente con agua y acetato de etilo. La fase orgánica se removió y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_18, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 600 mg (75% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 1,01 min; MS (ESIpos): m /z = 382 $[M+H]^+$

Intermediario 271

(5S)–2–[3–fluoro–4–(trifluorometil)bencil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo

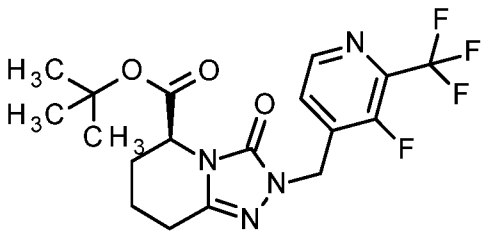


(5S)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo (500 mg, 2,09 mmol) se cargó inicialmente en acetonitrilo (10 ml). Carbonato de cesio (1,70 g, 5,22 mmol) y 4–(clorometil)–2–fluoro–1–(trifluorometil)benceno (466 mg, 2,19 mmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar durante 72 horas, la mezcla de reacción se mezcló a temperatura ambiente con agua y acetato de etilo. La fase orgánica se removió y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. Se obtuvieron 707 mg (91% de pureza, 74% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 0,83 min; MS (ESIpos): m /z = 360 $[M-tBu+H]^+$

Intermediario 272

(5S)–2–{[3–fluoro–2–(trifluorometil)piridin–4–il]metil}–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo



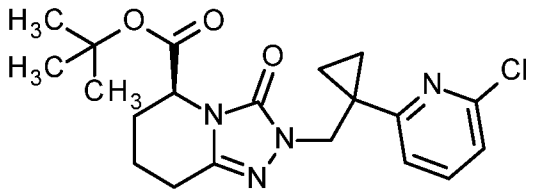
(5S)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo (371 mg, 1,55 mmol) se cargó inicialmente en acetonitrilo (7,0 ml). Carbonato de cesio (1,11 g, 3,41 mmol) y 4–(clorometil)–3–fluoro–2–(trifluorometil)piridina (348 mg, 1,63 mmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar durante la noche, la mezcla de reacción se mezcló a temperatura ambiente con agua y acetato de etilo. La fase orgánica se removió y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_18, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 420 mg (65% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,83 min; MS (ESIpos): m /z = 417 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,228 (0,06), 1,359 (0,10), 1,388 (16,00), 1,471 (0,11), 1,484 (0,16), 1,497 (0,15), 1,506 (0,16), 1,518 (0,17), 1,531 (0,12), 1,545 (0,15), 1,815 (0,19), 1,825 (0,18), 1,837 (0,16), 1,849 (0,16), 2,068 (0,55), 2,081 (0,45), 2,106 (0,17), 2,114 (0,16), 2,322 (0,04), 2,361 (0,04), 2,568 (0,26), 2,581 (0,27), 2,595 (0,21), 2,630 (0,21), 2,641 (0,36), 2,653 (0,23), 2,672 (0,13), 2,683 (0,17), 2,695 (0,09), 4,447 (0,39), 4,461 (0,60), 4,471 (0,37), 4,942 (0,11), 5,083 (2,35), 7,596 (0,35), 7,609 (0,64), 7,622 (0,35), 8,566 (0,73), 8,578 (0,71).

Intermediario 273

(5S)–2–{[1–(6–cloropiridin–2–il)ciclopropil]metil}–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo



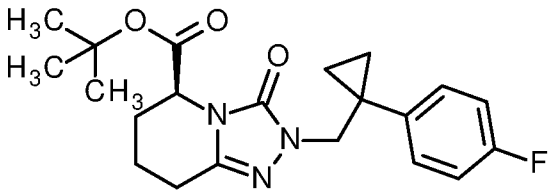
(5S)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo (129 mg, 541 µmol) se cargó inicialmente en acetonitrilo (3,0 ml). Carbonato de cesio (441 mg, 1,35 mmol) y 2–[1–(bromometil)ciclopropil]–6–cloropiridina (140 mg, 568 µmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar durante la noche, la mezcla de reacción se mezcló a temperatura ambiente con agua y acetato de etilo. La fase orgánica se removió y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. Se obtuvieron 224 mg (96% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,94 min; MS (ESIpos): m /z = 405 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,157 (2,03), 1,161 (1,97), 1,175 (3,58), 1,192 (1,29), 1,253 (0,99), 1,331 (0,71), 1,376 (16,00), 1,406 (3,62), 1,988 (4,27), 2,023 (0,56), 2,036 (0,59), 2,046 (0,41), 2,520 (0,43), 4,020 (0,99), 4,038 (1,01), 4,056 (0,41), 4,096 (2,12), 4,388 (0,40), 4,393 (0,56), 7,245 (0,76), 7,265 (0,83), 7,606 (0,68), 7,625 (0,99), 7,696 (0,72), 7,715 (1,13), 7,735 (0,49).

Intermediario 274

(5S)–2–{[1–(4–fluorofenil)ciclopropil]metil}–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo

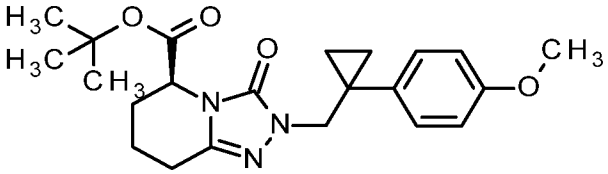


(5S)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo (344 mg, 1,44 mmol) se cargó inicialmente en acetonitrilo (10 ml). Carbonato de cesio (1,17 g, 3,59 mmol) y 1–[1–(bromometil)ciclopropil]–4–fluorobenceno (346 mg, 1,51 mmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar durante la noche, la mezcla de reacción se mezcló a temperatura ambiente con agua y acetato de etilo. La fase orgánica se removió y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. Se obtuvieron 557 mg (100% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 2,04 min; MS (ESIpos): m /z = 388 $[M+H]^+$

Intermediario 275

(5S)–2–{[1–(4–metoxifenil)ciclopropil]metil}–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo



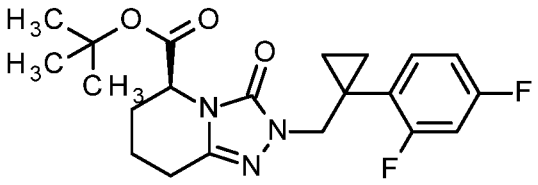
(5S)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo (172 mg, 717 µmol) se cargó inicialmente en acetonitrilo (4,8 ml). Carbonato de cesio (584 mg, 1,79 mmol) y 1–[1–(bromometil)ciclopropil]–4–metoxibenceno (190 mg, 789 µmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar durante la noche, la mezcla de reacción se mezcló a temperatura ambiente con agua y acetato de etilo. La fase orgánica se removió y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_18, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 222 mg (73% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,95 min; MS (ESIpos): m /z = 344 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 0,699 (0,14), 0,724 (0,72), 0,743 (0,79), 0,766 (0,18), 0,839 (0,08), 0,931 (0,17), 0,949 (1,72), 0,971 (0,15), 1,219 (0,07), 1,354 (1,10), 1,380 (16,00), 1,512 (0,20), 1,537 (0,16), 1,780 (0,22), 1,802 (0,20), 1,814 (0,20), 2,019 (0,54), 2,030 (0,56), 2,040 (0,39), 2,327 (0,07), 2,469 (0,14), 2,525 (0,43), 2,595 (0,25), 2,606 (0,42), 2,618 (0,25), 2,637 (0,15), 2,648 (0,21), 2,660 (0,13), 2,709 (0,06), 3,698 (6,61), 3,711 (0,51), 3,726 (0,56), 3,762 (1,00), 3,831 (1,00), 3,867 (0,53), 4,286 (0,06), 4,319 (0,40), 4,334 (0,59), 4,344 (0,39), 6,776 (1,42), 6,798 (1,61), 6,818 (0,10), 6,840 (0,10), 7,142 (1,66), 7,163 (1,47), 7,227 (0,10), 7,248 (0,09).

Intermediario 276

(5S)–2–{[1–(2,4–difluorofenil)ciclopropil]metil}–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo



(5S)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo (313 mg, 1,31 mmol) se cargó inicialmente en acetonitrilo (8,7 ml). Carbonato de cesio (1,06 g, 3,27 mmol) y 1–[1–(bromometil)ciclopropil]–2,4–difluorobenceno (355 mg, 1,44 mmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar durante 72 horas, la mezcla de reacción se mezcló a temperatura ambiente con agua y acetato de etilo. La fase orgánica se removió y la fase

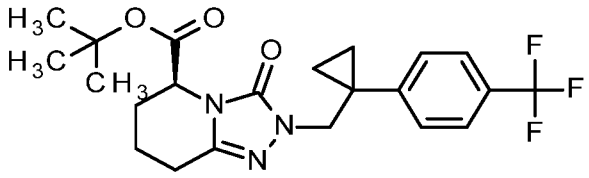
acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 256 mg (48% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 1,38 min; MS (ESIpos): m /z = 350 $[M-tBu]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 0,007 (0,24), 0,747 (0,38), 0,759 (1,23), 0,774 (0,45), 0,996 (0,45), 1,007 (1,20), 1,023 (0,37), 1,375 (16,00), 1,466 (0,16), 1,501 (0,17), 1,527 (0,11), 1,764 (0,19), 1,786 (0,17), 1,798 (0,16), 2,005 (0,56), 2,016 (0,45), 2,433 (0,12), 2,448 (0,15), 2,460 (0,14), 2,475 (0,36), 2,563 (0,22), 2,575 (0,38), 2,586 (0,22), 2,605 (0,13), 2,616 (0,19), 3,707 (0,32), 3,743 (1,13), 3,765 (1,16), 3,801 (0,32), 4,278 (0,39), 4,293 (0,62), 4,303 (0,37), 6,882 (0,18), 6,898 (0,37), 6,903 (0,38), 6,918 (0,20), 6,924 (0,21), 7,082 (0,23), 7,089 (0,24), 7,111 (0,34), 7,133 (0,26), 7,138 (0,45), 7,160 (0,46), 7,177 (0,46), 7,198 (0,21).

Intermediario 277

(5S)–3–oxo–2–({1–[4–(trifluorometil)fenil]ciclopropil}metil)–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo

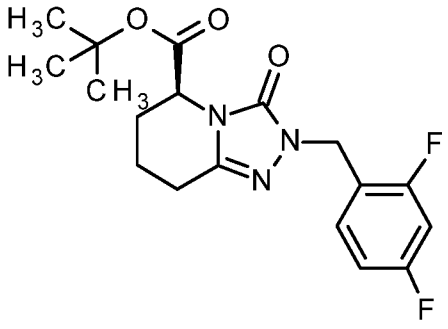


(5S)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo (80,4 mg, 336 µmol) se cargó inicialmente en acetonitrilo (2,0 ml). Carbonato de cesio (274 mg, 840 µmol) y 1–[1–(bromometil)ciclopropil]–4–(trifluorometil)benceno (110 mg, 94% de pureza, 370 µmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar durante la noche, la mezcla de reacción se mezcló a temperatura ambiente con agua y acetato de etilo. La fase orgánica se removió y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 113 mg (74% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 1,47 min; MS (ESIpos): m /z = 382 $[M-tBu]^+$

Intermediario 278

(5S) 2–(2,4–difluorobencil)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo

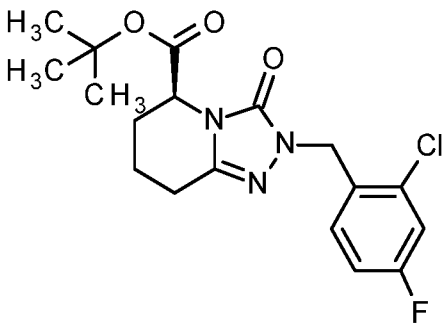


(5S)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo (300 mg, 1,25 mmol) se cargó inicialmente en acetonitrilo (8,0 ml). Carbonato de cesio (1,02 g, 3,13 mmol) y 1–(clorometil)–2,4–difluorobenceno (214 mg, 1,32 mmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar durante la noche, la mezcla de reacción se mezcló a temperatura ambiente con agua y acetato de etilo. La fase orgánica se removió y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. Se obtuvieron 423 mg (92% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,81 min; MS (ESIpos): m /z = 366 $[M+H]^+$

Intermediario 279

(5S)–2–(2–cloro–4–fluorobencil)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo

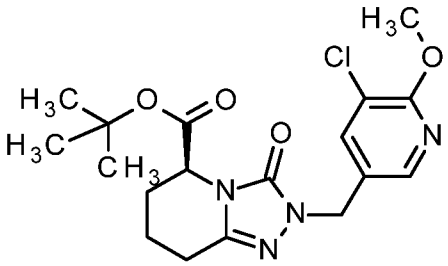


(5S)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo (250 mg, 1,04 mmol) se cargó inicialmente en acetonitrilo (6,0 ml). Carbonato de cesio (851 mg, 2,61 mmol) y 1–(bromometil)–2–cloro–4–fluorobenceno (245 mg, 1,10 mmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar durante la noche, la mezcla de reacción se mezcló a temperatura ambiente con agua y acetato de etilo. La fase orgánica se removió y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. Se obtuvieron 370 mg (88% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 0,83 min; MS (ESIpos): m /z = 326 $[M–tBu+H]^+$

Intermediario 280

(5S)–2–[(5–cloro–6–metoxipiridin–3–il)metil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo

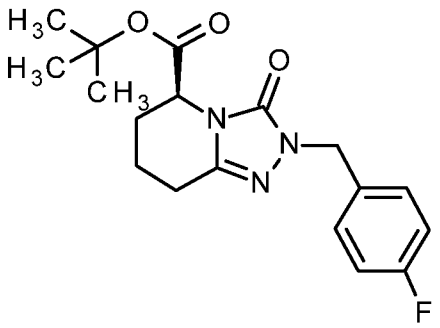


(5S)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo (664 mg, 2,78 mmol) se cargó inicialmente en acetonitrilo (10 ml). Carbonato de cesio (1,36 g, 4,17 mmol) y 3–cloro–5–(clorometil)–2–metoxipiridina (560 mg, 2,92 mmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar durante la noche, la mezcla de reacción se mezcló a temperatura ambiente con agua y acetato de etilo. La fase orgánica se removió y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_18, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 718 mg (90% de pureza, 59% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 1,25 min; MS (ESIpos): m /z = 395 $[M+H]^+$

Intermediario 281

(5S) 2–(4–fluorobencil)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo



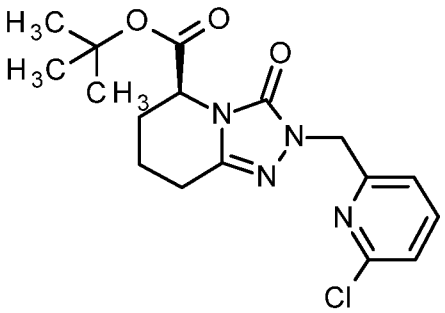
(5S)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo (250 mg, 1,04 mmol) se cargó inicialmente en acetonitrilo (6,0 ml). Carbonato de cesio (851 mg, 2,61 mmol) y 1–(bromometil)–4–fluorobenceno (207 mg, 1,10 mmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar durante la noche, la mezcla de reacción se mezcló a temperatura ambiente con agua y acetato de etilo. La fase orgánica se removió y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_18, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 299 mg (82% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,75 min; MS (ESIpos): m /z = 348 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,334 (0,45), 1,392 (16,00), 2,057 (0,50), 2,067 (0,46), 2,073 (0,41), 4,435 (0,57), 4,823 (2,34), 7,143 (0,57), 7,165 (1,32), 7,188 (0,83), 7,276 (0,70), 7,290 (0,77), 7,298 (0,62), 7,312 (0,51).

Intermediario 282

(5S)–2–[(6–cloropiridin–2–il)metil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo



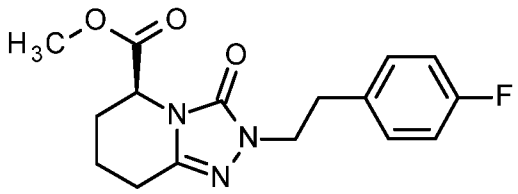
(5S)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo (266 mg, 1,11 mmol) se cargó inicialmente en acetonitrilo (10 ml). Carbonato de cesio (904 mg, 2,77 mmol) y 2–cloro–6–(clorometil)piridina (189 mg, 1,17 mmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar durante la noche, la mezcla de reacción se mezcló a temperatura ambiente con agua y acetato de etilo. La fase orgánica se removió y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. Se obtuvieron 372 mg (92% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,65 min; MS (ESIpos): m /z = 365 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,009 (0,09), 0,007 (0,09), 0,786 (0,01), 0,805 (0,03), 0,828 (0,02), 0,846 (0,04), 0,865 (0,02), 1,139 (0,04), 1,156 (0,65), 1,174 (1,28), 1,191 (0,66), 1,248 (0,07), 1,372 (0,24), 1,409 (16,00), 1,456 (0,05), 1,469 (0,08), 1,482 (0,12), 1,495 (0,17), 1,507 (0,16), 1,517 (0,17), 1,529 (0,18), 1,542 (0,13), 1,556 (0,10), 1,566 (0,12), 1,823 (0,21), 1,832 (0,19), 1,844 (0,18), 1,856 (0,17), 1,867 (0,13), 1,987 (2,34), 2,044 (0,07), 2,055 (0,08), 2,072 (0,92), 2,081 (0,55), 2,090 (0,52), 2,098 (0,37), 2,109 (0,21), 2,116 (0,19), 2,124 (0,17), 2,136 (0,06), 2,145 (0,05), 2,152 (0,05), 2,160 (0,04), 2,327 (0,02), 2,365 (0,02), 2,573 (0,27), 2,585 (0,28), 2,599 (0,22), 2,630 (0,22), 2,641 (0,38), 2,653 (0,24), 2,672 (0,13), 2,683 (0,18), 2,695 (0,10), 2,808 (0,01), 4,002 (0,19), 4,020 (0,56), 4,037 (0,55), 4,055 (0,18), 4,451 (0,39), 4,461 (0,41), 4,465 (0,58), 4,475 (0,38), 4,737 (0,02), 4,771 (0,08), 4,872 (0,06), 4,915 (2,29), 4,957 (0,06), 5,154 (0,03), 5,169 (0,03), 5,392 (0,02), 5,405 (0,02), 7,163 (0,72), 7,182 (0,77), 7,332 (0,02), 7,350 (0,02), 7,437 (0,62), 7,456 (0,69), 7,482 (0,03), 7,502 (0,03), 7,515 (0,01), 7,558 (0,01), 7,577 (0,01), 7,842 (0,58), 7,861 (1,02), 7,881 (0,51), 7,904 (0,03), 7,918 (0,02).

Intermediario 283

(5S)–2–[2–(4–fluorofenil)etil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de metilo



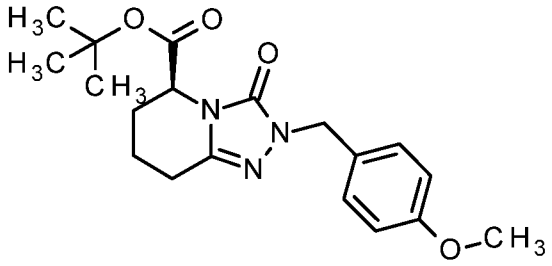
(5S)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de metilo (224 mg, 1,13 mmol) se cargó inicialmente en acetonitrilo (8,0 ml). Carbonato de cesio (923 mg, 2,83 mmol) y 1–(2–cloroetil)–4–fluorobenceno (189 mg, 1,19 mmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar durante la noche, la mezcla de reacción se mezcló a temperatura ambiente con agua y acetato de etilo. La fase orgánica se removió y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. Se obtuvieron 221 mg (61% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,43 min; MS (ESIpos): m /z = 320 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (1,81), –0,008 (16,00), 0,008 (13,92), 0,146 (1,74), 1,157 (0,60), 1,175 (1,34), 1,193 (0,74), 1,988 (2,48), 2,073 (0,80), 2,328 (1,81), 2,366 (1,21), 2,523 (5,29), 2,602 (0,54), 2,670 (1,94), 2,710 (1,27), 2,910 (0,54), 2,929 (0,87), 2,947 (0,54), 3,677 (5,42), 3,687 (1,41), 3,808 (0,67), 3,826 (1,00), 3,844 (0,60), 4,021 (0,60), 4,038 (0,60), 4,533 (0,47), 7,067 (0,47), 7,090 (1,14), 7,112 (0,74), 7,208 (0,67), 7,222 (0,74), 7,243 (0,54).

Intermediario 284

(5S) 2–(4–metoxibencil)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo

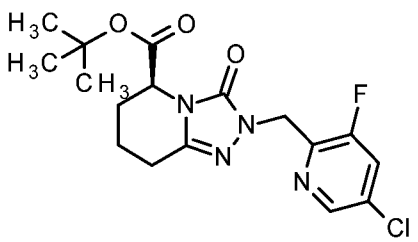


(5S)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo (100 mg, 418 µmol) se cargó inicialmente en acetonitrilo (4,0 ml). Carbonato de cesio (272 mg, 836 µmol) y 1–(bromometil)–4–metoxibenceno (88,2 mg, 439 µmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar durante la noche, la mezcla de reacción se mezcló a temperatura ambiente con agua y acetato de etilo. La fase orgánica se removió y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. Se obtuvieron 129 mg (90% de pureza, 77% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 1,21 min; MS (ESIpos): m /z = 304 $[M-tBu+H]^+$

Intermediario 285

(5S)–2–[(5–cloro–3–fluoropiridin–2–il)metil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo

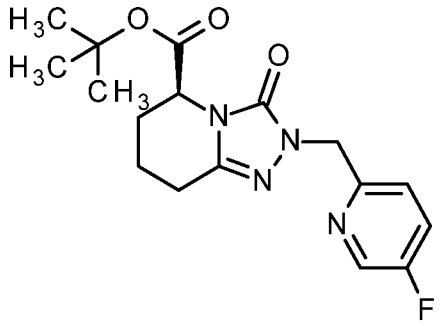


(5S)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo (300 mg, 1,25 mmol) se cargó inicialmente en acetonitrilo (12 ml, 230 mmol). Carbonato de cesio (817 mg, 2,51 mmol) y 5–cloro–2–(clorometil)–3–fluoropiridina (237 mg, 1,32 mmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar durante la noche, la mezcla de reacción se mezcló a temperatura ambiente con agua y acetato de etilo. La fase orgánica se removió y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. Se obtuvieron 465 mg (95% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,88 min; MS (ESIpos): m /z = 383 $[M+H]^+$

Intermediario 286

(5S)–2–[(5–fluoropiridin–2–il)metil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo



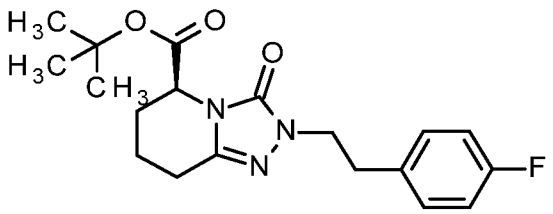
(5S)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo (275 mg, 1,15 mmol) se cargó inicialmente en acetonitrilo (10 ml). Carbonato de cesio (936 mg, 2,87 mmol) y clorhidrato de 2–(clorometil)–5–fluoropiridina (220 mg, 1,21 mmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar durante 72 horas, la mezcla de reacción se mezcló a temperatura ambiente con agua y acetato de etilo. La fase orgánica se removió y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. Se obtuvieron 345 mg (83% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,45 min; MS (ESIpos): m /z = 349 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,156 (0,20), 1,174 (0,36), 1,191 (0,20), 1,353 (0,26), 1,408 (16,00), 1,487 (0,22), 1,499 (0,22), 1,510 (0,24), 1,521 (0,25), 1,534 (0,19), 1,814 (0,28), 1,824 (0,28), 1,836 (0,24), 1,847 (0,24), 1,858 (0,18), 1,987 (0,66), 2,049 (0,18), 2,072 (0,93), 2,083 (0,69), 2,107 (0,24), 2,115 (0,20), 2,557 (0,30), 2,570 (0,30), 2,584 (0,24), 2,617 (0,29), 2,628 (0,49), 2,639 (0,29), 2,670 (0,26), 4,440 (0,45), 4,453 (0,67), 4,465 (0,42), 4,928 (1,68), 4,934 (1,63), 7,255 (0,43), 7,266 (0,44), 7,277 (0,49), 7,288 (0,46), 7,701 (0,26), 7,708 (0,25), 7,723 (0,49), 7,730 (0,47), 7,745 (0,24), 7,752 (0,24), 8,513 (0,78), 8,519 (0,73).

Intermediario 287

(5S)–2–[2–(4–fluorofenil)etil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo



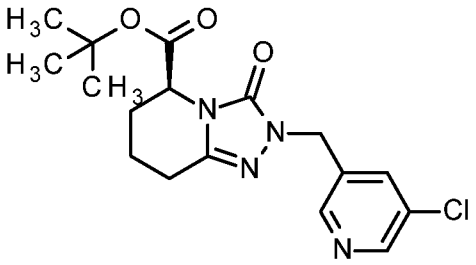
(5S)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo (250 mg, 1,04 mmol) se cargó inicialmente en acetonitrilo (10 ml). Carbonato de cesio (851 mg, 2,61 mmol) y 1–(2–bromoetil)–4–fluorobenceno (223 mg, 1,10 mmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar durante la noche, la mezcla de reacción se mezcló a temperatura ambiente con agua y acetato de etilo. La fase orgánica se removió y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. Se obtuvieron 340 mg (83% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,98 min; MS (ESIpos): m /z = 362 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,364 (0,43), 1,391 (16,00), 1,406 (2,02), 1,414 (0,60), 2,039 (0,72), 2,049 (0,64), 2,638 (0,44), 2,909 (0,64), 2,927 (1,21), 2,946 (0,68), 3,807 (0,87), 3,825 (1,29), 3,843 (0,76), 4,352 (0,47), 4,366 (0,64), 4,376 (0,41), 7,062 (0,61), 7,084 (1,28), 7,106 (0,77), 7,219 (0,78), 7,233 (0,93), 7,240 (0,73), 7,254 (0,57).

Intermediario 288

(5S)–2–[(5–cloropiridin–3–il)metil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo

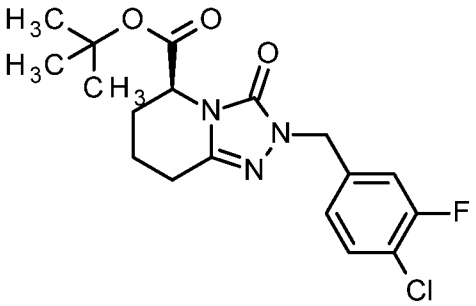


(5S)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo (300 mg, 1,25 mmol) se cargó inicialmente en acetonitrilo (10 ml). Carbonato de cesio (1,02 g, 3,13 mmol) y 3–cloro–5–(clorometil)piridina (213 mg, 1,32 mmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar durante la noche, la mezcla de reacción se mezcló otra vez con 3–cloro–5–(clorometil)piridina (213 mg, 1,32 mmol) y se agitó a 60 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se mezcló con agua y acetato de etilo. La fase orgánica se removió y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. Se obtuvieron 450 mg (98% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,84 min; MS (ESIpos): m /z = 365 $[M+H]^+$

Intermediario 289

(5S)–2–(4–cloro–3–fluorobencil)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo

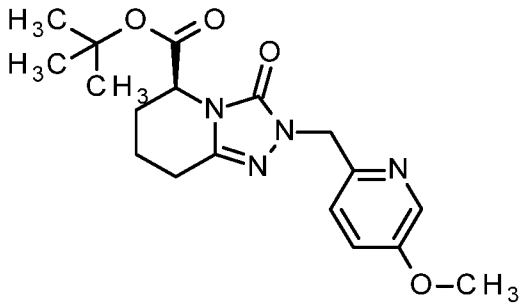


(5S)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo (300 mg, 1,25 mmol) se cargó inicialmente en acetonitrilo (5,0 ml). Carbonato de cesio (449 mg, 1,38 mmol) y 4–(bromometil)–1–cloro–2–fluorobenceno (294 mg, 1,32 mmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar durante la noche, la mezcla de reacción se mezcló a temperatura ambiente con agua y acetato de etilo. La fase orgánica se removió y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_18, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 363 mg (76% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 8): R_t = 3,17 min; MS (ESIpos): m /z = 382 $[M+H]^+$

Intermediario 290

(5S)–2–[(5–metoxipiridin–2–il)metil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo

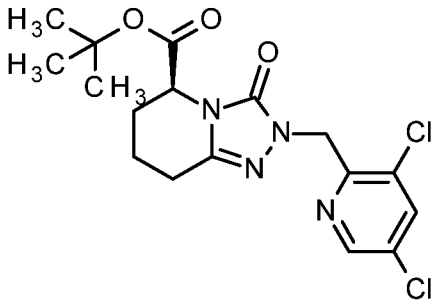


(5S)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo (200 mg, 836 µmol) se cargó inicialmente en acetonitrilo (1,3 ml). Carbonato de cesio (545 mg, 1,67 mmol) y 2–(clorometil)–5–metoxipiridina (138 mg, 878 µmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar durante la noche, la mezcla de reacción se mezcló a temperatura ambiente con agua y acetato de etilo. La fase orgánica se removió y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 196 mg (64% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,52 min; MS (ESIpos): m /z = 361 $[M+H]^+$

Intermediario 291

(5S)–2–[(3,5–dicloropiridin–2–il)metil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo

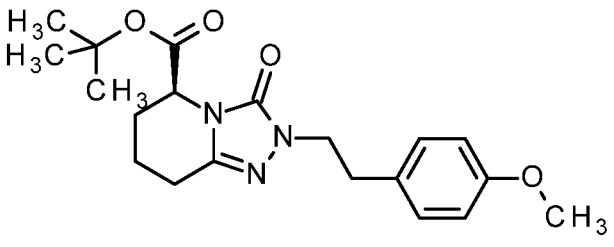


(5S)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo (300 mg, 1,25 mmol) se cargó inicialmente en acetonitrilo (5,0 ml). Carbonato de cesio (449 mg, 1,38 mmol) y 3,5–dicloro–2–(clorometil)piridina (271 mg, 1,38 mmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar durante la noche, la mezcla de reacción se mezcló a temperatura ambiente con agua y acetato de etilo. La fase orgánica se removió y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 260 mg (52% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,93 min; MS (ESIpos): m /z = 399 $[M+H]^+$

Intermediario 292

(5S)–2–[2–(4–metoxifenil)etil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo



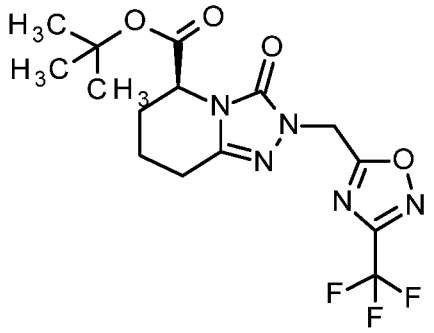
(5S)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo (250 mg, 1,04 mmol) se cargó inicialmente en acetonitrilo (10 ml). Carbonato de cesio (851 mg, 2,61 mmol) y 1–(2–bromoetil)–4–metoxibenceno (170 µl, 1,1 mmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar durante 4 horas, la mezcla de reacción se mezcló a temperatura ambiente con agua y acetato de etilo. La fase orgánica se removió y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. Se obtuvieron 369 mg (87% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,86 min; MS (ESIpos): m /z = 374 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,395 (16,00), 1,405 (1,18), 1,417 (0,64), 2,043 (0,56), 2,052 (0,51), 2,844 (0,59), 2,863 (1,09), 2,882 (0,63), 3,713 (6,85), 3,727 (0,83), 3,764 (0,44), 3,768 (0,48), 3,781 (0,80), 3,788 (0,83), 3,801 (0,41), 4,359 (0,41), 4,373 (0,62), 6,827 (1,37), 6,848 (1,63), 7,113 (1,43), 7,135 (1,23).

Intermediario 293

(5S)–3–oxo–2–{[3–(trifluorometil)–1,2,4–oxadiazol–5–il]metil}–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo

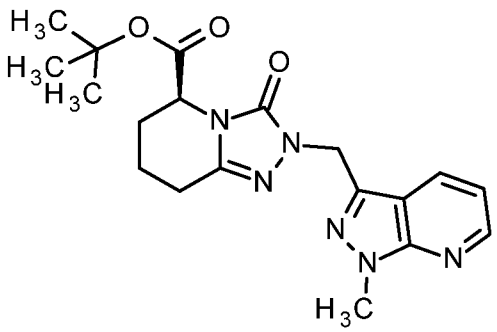


(5S)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo (300 mg, 1,25 mmol) se disolvió en acetonitrilo (10 ml) y carbonato de cesio (1,02 g, 3,13 mmol) se añadió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y a 50 °C durante 1 hora. 5–(clorometil)–3–(trifluorometil)–1,2,4–oxadiazol (258 mg, 95% de pureza, 1,32 mmol) se añadió y la mezcla se agitó a 50 °C durante 5 horas y a temperatura ambiente durante la noche. 5–(clorometil)–3–(trifluorometil)–1,2,4–oxadiazol (94 mg, 95% de pureza, 0,48 mmol) se añadió otra vez y la mezcla se agitó a 50 °C durante la noche. 5–(clorometil)–3–(trifluorometil)–1,2,4–oxadiazol (94 mg, 95% de pureza, 0,48 mmol) se añadió otra vez y la mezcla se agitó a 50 °C durante 5 horas. El solvente se removió a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 322 mg (66% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,82 min; MS (ESIpos): m /z = 334 $[M-tBu]^+$

Intermediario 294

(5S)–2–[(1–metil–1H–pirazolo[3,4–b]piridin–3–il)metil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo



(5S)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo (199 mg, 833 µmol) se cargó inicialmente en acetonitrilo (7,0 ml). Carbonato de cesio (815 mg, 2,50 mmol) y 3–(clorometil)–1–metil–1H–pirazolo[3,4–b]piridina (167 mg, 917 µmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar durante la noche, la mezcla de reacción se mezcló a temperatura ambiente con agua y acetato de etilo. La fase orgánica se removió y la fase

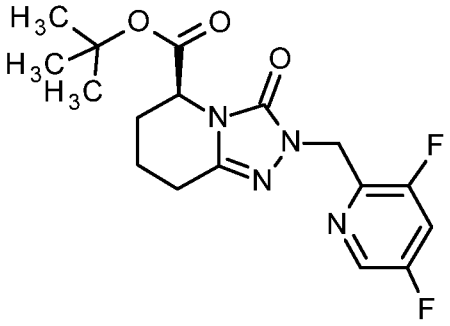
acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 203 mg (88% de pureza, 56% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,78 min; MS (ESIpos): m /z = 385 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 0,008 (1,19), 1,175 (0,42), 1,372 (16,00), 1,406 (0,56), 1,988 (0,75), 2,033 (0,53), 2,041 (0,56), 2,524 (0,57), 2,579 (0,42), 4,007 (0,86), 4,028 (5,82), 4,433 (0,40), 4,443 (0,43), 4,448 (0,59), 5,124 (1,50), 5,142 (1,48), 7,178 (0,58), 7,189 (0,61), 7,198 (0,64), 7,209 (0,62), 8,193 (0,63), 8,197 (0,64), 8,213 (0,61), 8,217 (0,60), 8,546 (0,68), 8,550 (0,68), 8,557 (0,64), 8,561 (0,60).

Intermediario 295

(5S)–2–[(3,5–difluoropiridin–2–il)metil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo



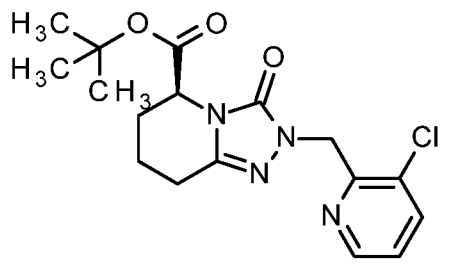
(5S)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo (258 mg, 1,08 mmol) se cargó inicialmente en acetonitrilo (10 ml). Carbonato de cesio (879 mg, 2,70 mmol) y 2–(clorometil)–3,5–difluoropiridina (218 mg, 89% de pureza, 1,19 mmol) se añadieron posteriormente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, a 50 °C durante 8 horas y a temperatura ambiente durante la noche y luego se añadieron agua y acetato de etilo. La fase orgánica se removió y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 90,1 mg (22% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 1,10 min; MS (ESIpos): m /z = 312 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,404 (16,00), 2,048 (0,56), 2,059 (0,56), 2,517 (0,51), 2,588 (0,42), 4,411 (0,42), 4,421 (0,44), 4,426 (0,58), 4,974 (0,83), 4,977 (0,82), 4,989 (0,82), 8,461 (0,78), 8,467 (0,74).

Intermediario 296

(5S)–2–[(3–cloropiridin–2–il)metil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo



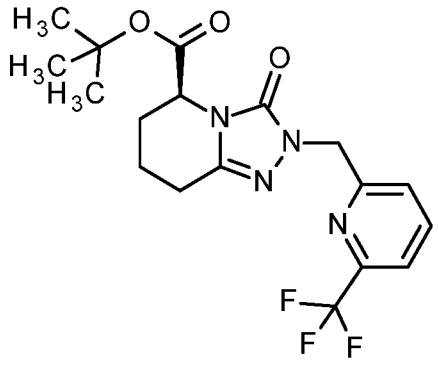
(5S)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo (352 mg, 1,47 mmol) se cargó inicialmente en acetonitrilo (10 ml). Carbonato de cesio (1,20 g, 3,68 mmol) y 3–cloro–2–(clorometil)piridina (262 mg, 1,62 mmol) se añadieron posteriormente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, a 50 °C durante 4 horas y a temperatura ambiente durante la noche y luego se añadieron agua y acetato de etilo. La fase orgánica se removió y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el

filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 269 mg (88% de pureza, 44% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 1,10 min; MS (ESIpos): m /z = 311 $[M+H]^+$

Intermediario 297

(5S)–3–oxo–2–{[6–(trifluorometil)piridin–2–il]metil}–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo

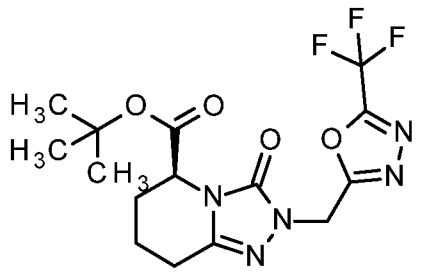


(5S)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo (176 mg, 737 µmol) se cargó inicialmente en acetonitrilo (5,0 ml, 95 mmol). Carbonato de cesio (601 mg, 1,84 mmol) y 2–(clorometil)–6–(trifluorometil)piridina (159 mg, 811 µmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar durante la noche, la mezcla de reacción se mezcló a temperatura ambiente con agua y acetato de etilo. La fase orgánica se removió y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. Se obtuvieron 256 mg (88% de pureza, 76% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,94 min; MS (ESIpos): m /z = 399 $[M+H]^+$

Intermediario 298

(5S)–3–oxo–2–{[5–(trifluorometil)–1,3,4–oxadiazol–2–il]metil}–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo

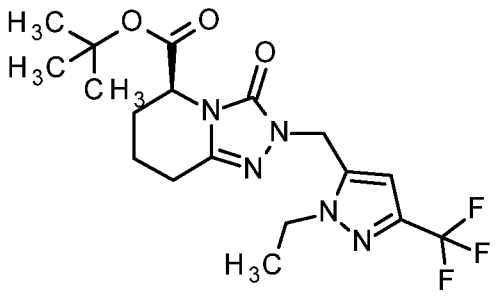


(5S)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo (300 mg, 1,25 mmol) se cargó inicialmente en acetonitrilo (5,0 ml). Carbonato de cesio (817 mg, 2,51 mmol) y 2–(clorometil)–5–(trifluorometil)–1,3,4–oxadiazol (257 mg, 1,38 mmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar durante la noche, la mezcla de reacción se mezcló a temperatura ambiente con agua y acetato de etilo. La fase orgánica se removió y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 735 mg (66% de pureza, 99% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 1,18 min; MS (ESIpos): m /z = 334 $[M-tBu+H]^+$

Intermediario 299

(5S)–2–{[1–etil–3–(trifluorometil)–1H–pirazol–5–il]metil}–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo

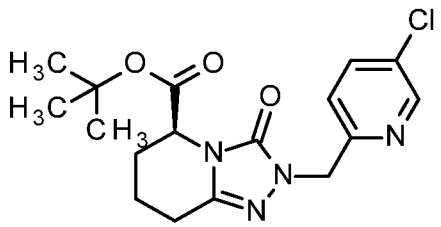


(5S)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo (174 mg, 725 µmol) se cargó inicialmente en acetonitrilo (3,0 ml). Carbonato de cesio (473 mg, 1,45 mmol) y 5–(clorometil)–1–etil–3–(trifluorometil)–1H–pirazol (170 mg, 798 µmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar durante la noche, la mezcla de reacción se mezcló a temperatura ambiente con agua y acetato de etilo. La fase orgánica se removió y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. Se obtuvieron 283 mg (89% de pureza, 84% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 1,30 min; MS (ESIpos): m /z = 360 $[M+H]^+$

Intermediario 300

(5S)–2–[(5–cloropiridin–2–il)metil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo

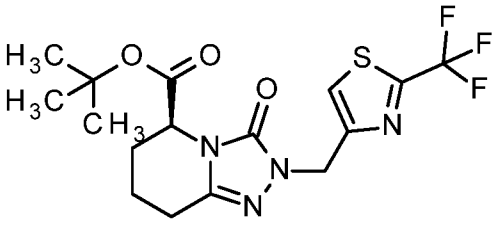


(5S)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo (300 mg, 1,25 mmol) se cargó inicialmente en acetonitrilo (5,0 ml). Carbonato de cesio (817 mg, 2,51 mmol) y 5–cloro–2–(clorometil)piridina (223 mg, 1,38 mmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar durante la noche, la mezcla de reacción se mezcló a temperatura ambiente con agua y acetato de etilo. La fase orgánica se removió y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. Se obtuvieron 450 mg (98% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,61 min; MS (ESIpos): m /z = 365 $[M+H]^+$

Intermediario 301

(5S)–3–oxo–2–{[2–(trifluorometil)–1,3–tiazol–4–il]metil}–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo

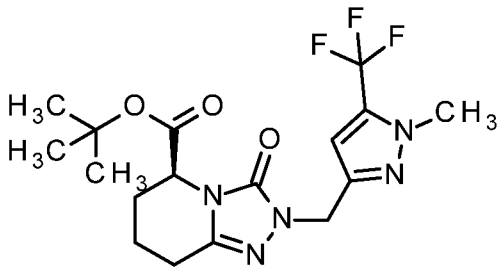


(5S)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo (300 mg, 1,25 mmol) se cargó inicialmente en acetonitrilo (10 ml). Carbonato de cesio (817 mg, 2,51 mmol) y 4–(clorometil)–2–(trifluorometil)–1,3–tiazol (276 mg, 96% de pureza, 1,32 mmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar durante la noche, la mezcla de reacción se mezcló a temperatura ambiente con agua y acetato de etilo. La fase orgánica se removió y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa

saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. Se obtuvieron 500 mg (98% de la teoría) del compuesto del título.

Intermediario 302

(5S)–2–{[1–metil–5–(trifluorometil)–1H–pirazol–3–il]metil}–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo

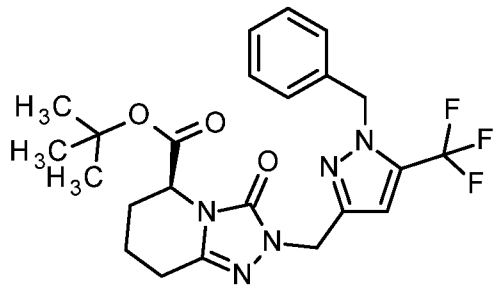


(5S)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo (234 mg, 978 µmol) se cargó inicialmente en acetonitrilo (5,0 ml). Carbonato de cesio (638 mg, 1,96 mmol) y 3–(clorometil)–1–metil–5–(trifluorometil)–1H–pirazol (204 mg, 1,03 mmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar durante la noche, la mezcla de reacción se mezcló a temperatura ambiente con agua y acetato de etilo. La fase orgánica se removió y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_18, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 91,0 mg (23% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,75 min; MS (ESIpos): m /z = 402 $[M+H]^+$

Intermediario 303

(5S)–2–{[1–bencil–5–(trifluorometil)–1H–pirazol–3–il]metil}–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo

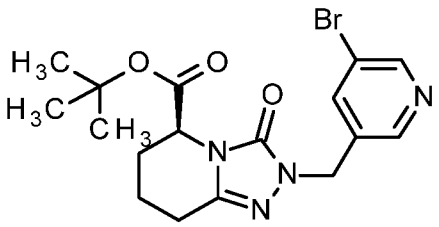


(5S)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo (548 mg, 2,29 mmol) se cargó inicialmente en acetonitrilo (20 ml). Carbonato de cesio (1,49 g, 4,58 mmol) y 1–bencil–3–(clorometil)–5–(trifluorometil)–1H–pirazol (728 mg, 95% de pureza, 2,52 mmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar durante la noche, la mezcla de reacción se mezcló a temperatura ambiente con agua y acetato de etilo. La fase orgánica se removió y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_18, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 781 mg (76% de pureza, 54% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 2,12 min; MS (ESIpos): m /z = 478 $[M+H]^+$

Intermediario 304

(5S)–2–[(5–bromopiridin–3–il)metil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo



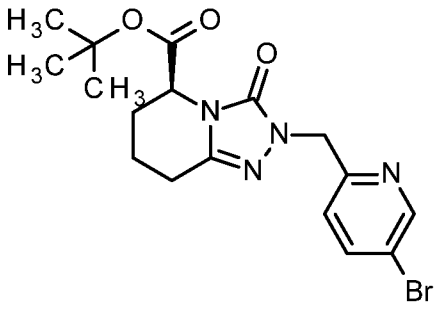
(5S)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo (396 mg, 1,66 mmol) se cargó inicialmente en acetonitrilo (6,6 ml). Carbonato de cesio (1,08 g, 3,31 mmol) y 3–bromo–5–(clorometil)piridina (376 mg, 1,82 mmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar durante la noche, la mezcla de reacción se mezcló a temperatura ambiente con agua y acetato de etilo. La fase orgánica se removió y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 146 mg (22% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,64 min; MS (ESIpos): m /z = 409 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,390 (16,00), 2,066 (0,53), 2,075 (0,53), 2,640 (0,40), 4,458 (0,61), 4,926 (1,27), 4,939 (1,25), 7,915 (0,87), 8,468 (0,83), 8,472 (0,90), 8,643 (0,71), 8,649 (0,75).

Intermediario 305

(5S)–2–[(5–bromopiridin–2–il)metil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo

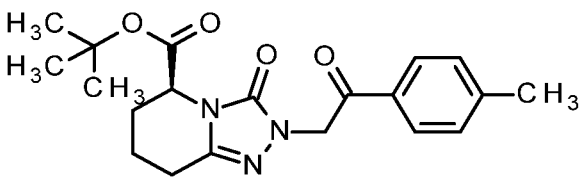


(5S)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo (309 mg, 1,29 mmol) se cargó inicialmente en diclorometano (7,3 ml). Carbonato de cesio (1,05 g, 3,23 mmol) y 5–bromo–2–(clorometil)piridina (347 mg, 1,68 mmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar durante 5 horas, la mezcla de reacción se mezcló a temperatura ambiente con agua y acetato de etilo. La fase orgánica se removió y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 580 mg (> 100% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,68 min; MS (ESIpos): m /z = 409 $[M+H]^+$

Intermediario 306

(5S)–2–[2–(4–metilfenil)–2–oxoetil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo

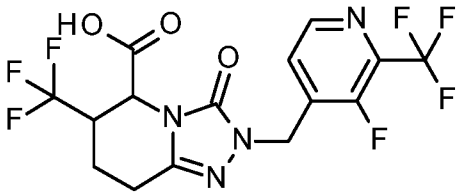


(5S)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo (645 mg, 2,70 mmol) se cargó inicialmente en acetonitrilo (17 ml). Carbonato de cesio (2,20 g, 6,74 mmol) y 2–cloro–1–(4–metilfenil)etanona (500 mg, 2,97 mmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar durante la noche, la mezcla de reacción se mezcló a temperatura ambiente con agua, ácido clorhídrico acuoso 1 N y acetato de etilo. La fase orgánica se removió y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 605 mg (60% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 1,23 min; MS (ESIpos): m /z = 316 $[M+H]^+$

Intermediario 307

Ácido (5RS,6RS)–2–{[3–Fluoro–2–(trifluorometil)piridin–4–il]metil}–3–oxo–6–(trifluorometil)–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (mezcla diastereomérica; 4 isómeros)

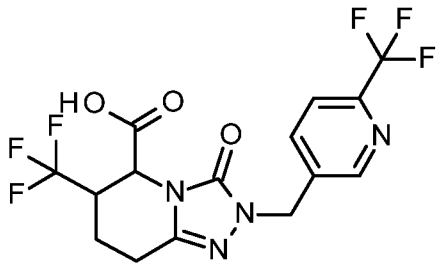


(5RS,6RS)–2–{[3–fluoro–2–(trifluorometil)piridin–4–il]metil}–3–oxo–6–(trifluorometil)–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de etilo (mezcla diastereomérica, 4 isómeros) (231 mg, 506 µmol) se cargó inicialmente en THF (5,0 ml) e hidróxido de litio (48,5 mg, 2,02 mmol) disuelto en agua se añadió. Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y luego se mezcló con agua, ácido clorhídrico acuoso 1 N y solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. Se obtuvieron 193 mg (89% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,38 min; MS (ESIpos): m /z = 429 $[M+H]^+$

Intermediario 308

Ácido (5RS,6RS)–3–Oxo–6–(trifluorometil)–2–{[6–(trifluorometil)piridin–3–il]metil}–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (mezcla diastereomérica, 4 isómeros)



(5RS,6RS)–3–oxo–6–(trifluorometil)–2–{[6–(trifluorometil)piridin–3–il]metil}–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de etilo (mezcla diastereomérica, 4 isómeros) (131 mg, 299 µmol) se cargó inicialmente en THF (2,0 ml) e hidróxido de litio (28,6 mg, 1,20 mmol) disuelto en agua se añadió. Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y luego se mezcló con agua, ácido clorhídrico acuoso 1 N y solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. Se obtuvieron 109 mg (89% de la teoría) del compuesto del título.

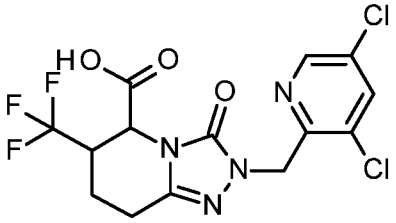
LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,35 min; MS (ESIpos): m /z = 411 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (0,95), –0,008 (7,81), 0,008 (7,27), 0,146 (0,98), 1,157 (1,55), 1,169 (1,23), 1,175 (3,42), 1,181 (1,45), 1,192 (1,68), 1,236 (0,82), 1,356 (3,51), 1,908 (0,79), 1,946 (1,11), 1,959 (1,33), 1,973 (1,23), 1,988 (6,67), 2,061 (2,06), 2,075 (2,18), 2,097 (1,36), 2,112 (1,26), 2,183 (0,51), 2,328 (1,08), 2,366 (1,33), 2,523 (3,35), 2,600 (0,82), 2,615 (0,82), 2,642 (1,55), 2,669 (2,28), 2,710 (1,36), 2,747 (1,20), 2,761 (2,34), 2,775 (1,30), 2,791 (0,82), 2,804 (1,26), 2,820 (0,66), 3,428 (1,08), 3,439 (1,33), 3,452 (1,58), 3,463 (1,55), 4,002

(0,47), 4,020 (1,39), 4,038 (1,39), 4,564 (5,69), 4,573 (5,50), 5,015 (1,30), 5,056 (8,73), 5,069 (7,91), 5,109 (1,30), 7,900 (0,66), 7,920 (16,00), 8,646 (5,88).

Intermediario 309

Ácido (5RS,6RS)–2–[(3,5–Dicloropiridin–2–il)metil]–3–oxo–6–(trifluorometil)–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (mezcla diastereomérica, 4 isómeros)



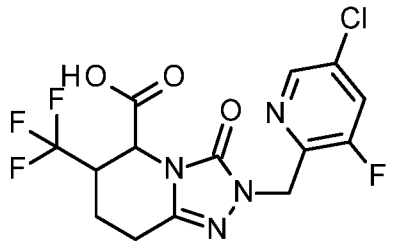
(5RS,6RS)–2–[(3,5–dicloropiridin–2–il)metil]–3–oxo–6–(trifluorometil)–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de etilo (mezcla diastereomérica, 4 isómeros) (235 mg, 535 µmol) se cargó inicialmente en THF (2,0 ml) e hidróxido de litio (51,3 mg, 2,14 mmol) disuelto en agua se añadió. Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y luego se mezcló con agua, ácido clorhídrico acuoso 1 N y solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. Se obtuvieron 218 mg (99% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,69 min; MS (ESIpos): m /z = 411 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (0,94), –0,008 (13,63), 0,008 (8,92), 0,146 (0,97), 1,157 (0,78), 1,169 (0,80), 1,175 (1,72), 1,181 (1,17), 1,192 (0,80), 1,356 (2,55), 1,908 (0,92), 1,950 (0,97), 1,965 (1,08), 1,974 (1,06), 1,988 (3,47), 2,031 (0,62), 2,044 (1,61), 2,058 (1,72), 2,080 (0,97), 2,094 (0,83), 2,327 (0,80), 2,366 (0,85), 2,523 (5,82), 2,574 (0,99), 2,603 (1,33), 2,619 (1,17), 2,643 (0,83), 2,670 (0,94), 2,710 (1,54), 2,728 (1,79), 2,742 (1,06), 2,758 (0,69), 2,773 (1,01), 3,434 (1,08), 3,445 (1,22), 3,456 (1,20), 4,020 (0,64), 4,038 (0,62), 4,529 (4,25), 4,538 (4,11), 5,056 (16,00), 8,253 (3,70), 8,258 (3,91), 8,553 (4,30), 8,558 (4,14), 13,919 (0,46).

Intermediario 310

Ácido (5RS,6RS)–2–[(5–cloro–3–fluoropiridin–2–il)metil]–3–oxo–6–(trifluorometil)–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (mezcla diastereomérica, 4 isómeros)

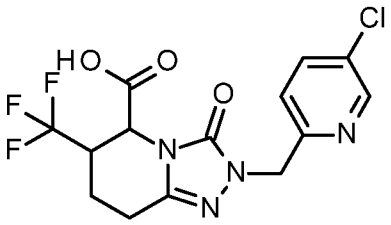


(5RS,6RS)–2–[(5–cloro–3–fluoropiridin–2–il)metil]–3–oxo–6–(trifluorometil)–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de etilo (mezcla diastereomérica, 4 isómeros) (235 mg, 556 µmol) se cargó inicialmente en THF (3,0 ml) e hidróxido de litio (53,2 mg, 2,22 mmol) disuelto en agua se añadió. Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y luego se mezcló con agua, ácido clorhídrico acuoso 1 N y solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. Se obtuvieron 202 mg (92% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,17 min; MS (ESIpos): m /z = 395 $[M+H]^+$

Intermediario 311

Ácido (5RS,6RS)–2–[(5–cloropiridin–2–il)metil]–3–oxo–6–(trifluorometil)–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (mezcla diastereomérica, 4 isómeros)

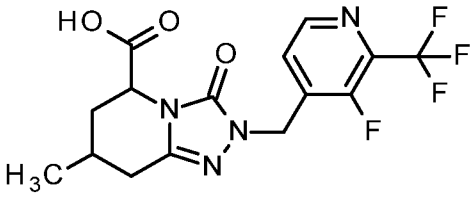


(5RS,6RS)–2–[(5–cloropiridin–2–il)metil]–3–oxo–6–(trifluorometil)–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de etilo (mezcla diastereomérica, 4 isómeros) (150 mg, 371 µmol) se cargó inicialmente en THF (3,0 ml) e hidróxido de litio (35,5 mg, 1,48 mmol) disuelto en agua se añadió. Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y luego se mezcló con agua, ácido clorhídrico acuoso 1 N y solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. Se obtuvieron 139 mg (100% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,13 min; MS (ESIpos): m /z = 377 $[M+H]^+$

Intermediario 312

Ácido (5RS,7RS)–2–{[3–Fluoro–2–(trifluorometil)piridin–4–il]metil}–7–metil–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (mezcla diastereomérica, 4 isómeros)



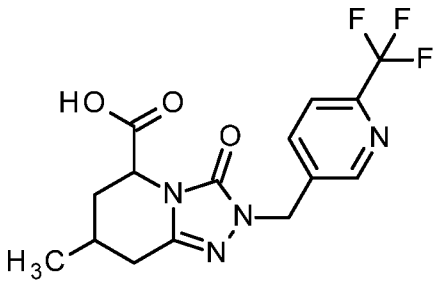
(5RS,7RS)–2–{[3–fluoro–2–(trifluorometil)piridin–4–il]metil}–7–metil–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo (mezcla diastereomérica, 4 isómeros) (375 mg, 870 µmol) se disolvió en diclorometano (10 ml) y ácido trifluoroacético (1,3 ml, 17 mmol) se añadió a temperatura ambiente. Después de haber agitado la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche, el solvente se removió a presión reducida. Se obtuvieron 422 mg (90% de pureza, > 100% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,71 min; MS (ESIpos): m /z = 375 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (0,49), –0,008 (6,45), 0,008 (2,97), 0,146 (0,43), 1,022 (14,53), 1,039 (14,32), 1,111 (1,07), 1,354 (5,64), 1,385 (0,49), 1,410 (10,08), 1,456 (1,36), 1,484 (2,44), 1,511 (1,83), 1,517 (2,24), 1,535 (0,60), 1,544 (1,24), 1,912 (7,07), 1,932 (1,18), 1,939 (1,27), 1,949 (1,28), 1,966 (1,07), 2,195 (2,45), 2,223 (2,20), 2,235 (3,03), 2,263 (3,53), 2,276 (1,56), 2,294 (1,26), 2,309 (1,13), 2,329 (0,54), 2,367 (0,46), 2,524 (3,54), 2,606 (0,40), 2,650 (3,07), 2,671 (1,00), 2,690 (3,64), 2,696 (2,78), 2,711 (0,81), 2,966 (0,44), 2,987 (0,46), 4,316 (2,81), 4,332 (3,28), 4,342 (3,04), 4,358 (2,54), 4,782 (1,33), 4,801 (1,31), 5,070 (16,00), 5,092 (1,30), 5,134 (3,28), 5,153 (2,60), 5,195 (0,93), 5,535 (0,63), 5,754 (1,36), 6,149 (1,64), 7,567 (0,74), 7,580 (1,34), 7,599 (2,58), 7,612 (4,55), 7,625 (2,75), 8,548 (1,57), 8,564 (5,45), 8,576 (5,15).

Intermediario 313

Ácido (5RS,7RS)–7–Metil–3–oxo–2–{[6–(trifluorometil)piridin–3–il]metil}–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (mezcla diastereomérica, 4 isómeros)



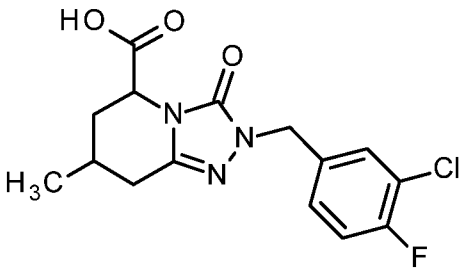
(5RS,7RS)–7–metil–3–oxo–2–{[6–(trifluorometil)piridin–3–il]metil}–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo (mezcla diastereomérica, 4 isómeros) (274 mg, 664 µmol) se disolvió en diclorometano (8,0 ml) y ácido trifluoroacético (1,0 ml, 13 mmol) se añadió a temperatura ambiente. Después de haber agitado la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche, el solvente se removió a presión reducida. Se obtuvieron 438 mg (> 100% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,66 min; MS (ESIpos): m /z = 357 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (0,46), 0,008 (3,92), 0,146 (0,46), 1,016 (14,93), 1,032 (15,11), 1,111 (1,31), 1,337 (0,57), 1,407 (2,26), 1,444 (1,19), 1,471 (2,41), 1,504 (2,44), 1,532 (1,43), 1,833 (0,54), 1,904 (7,33), 1,927 (1,28), 1,937 (1,34), 1,988 (0,61), 2,073 (0,93), 2,181 (2,59), 2,209 (2,18), 2,222 (3,05), 2,250 (3,80), 2,266 (1,58), 2,283 (1,37), 2,298 (1,24), 2,329 (0,52), 2,367 (0,47), 2,524 (3,38), 2,638 (2,93), 2,642 (2,91), 2,677 (2,32), 2,684 (2,91), 2,711 (0,61), 2,953 (0,46), 2,974 (0,47), 4,306 (2,84), 4,322 (3,29), 4,333 (3,06), 4,348 (2,60), 4,764 (1,36), 4,783 (1,34), 5,016 (16,00), 5,083 (5,43), 5,754 (1,00), 6,132 (2,18), 7,889 (1,01), 7,899 (2,82), 7,909 (3,67), 7,919 (10,17), 7,932 (5,19), 7,936 (5,01), 7,952 (1,48), 8,670 (4,96).

Intermediario 314

Ácido (5RS,7RS)–2–(3–cloro–4–fluorobencil)–7–metil–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (mezcla diastereomérica, 4 isómeros)

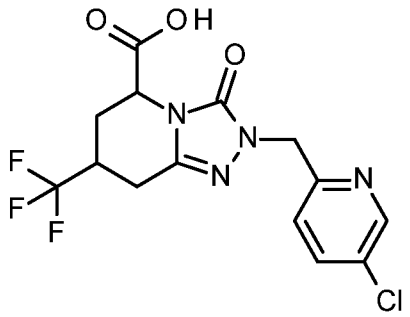


(5RS,7RS)–2–(3–cloro–4–fluorobencil)–7–metil–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo (mezcla diastereomérica, 4 isómeros) (327 mg, 827 µmol) se disolvió en diclorometano (10 ml) y ácido trifluoroacético (1,3 ml, 17 mmol) se añadió a temperatura ambiente. Después de haber agitado la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche, el solvente se removió a presión reducida. Se obtuvieron 465 mg (> 100% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 1,06 min; MS (ESIpos): m /z = 340 $[M+H]^+$

Intermediario 315

Ácido (5RS,7RS)–2–[(5–cloropiridin–2–il)metil]–3–oxo–7–(trifluorometil)–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (mezcla diastereomérica, 4 isómeros)



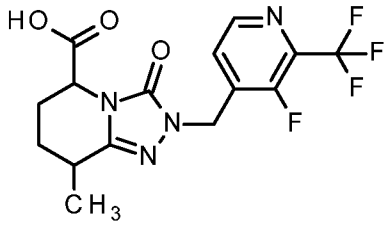
(5RS,7RS)–2–[(5–cloropiridin–2–il)metil]–3–oxo–7–(trifluorometil)–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de etilo (mezcla diastereomérica, 4 isómeros) (248 mg, 612 µmol) se disolvió en THF (8,0 ml) y etóxido de sodio (367 mg, 21% en peso, 1,13 mmol) se añadió a 0 °C. Después de agitar a 0 °C durante 20 minutos y a temperatura ambiente durante la noche, la mezcla de reacción se mezcló con agua, ácido clorhídrico acuoso 1 N y acetato de etilo. La fase orgánica se removió y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. 206 mg (89% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,15 min; MS (ESIpos): m /z = 377 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (1,11), 0,146 (1,07), 1,157 (1,49), 1,169 (3,71), 1,174 (3,55), 1,192 (1,45), 1,235 (0,59), 1,270 (0,59), 1,356 (1,21), 1,371 (0,50), 1,413 (0,52), 1,801 (0,42), 1,908 (2,00), 1,988 (5,04), 2,244 (0,83), 2,279 (2,20), 2,295 (2,52), 2,308 (3,01), 2,327 (7,89), 2,366 (2,38), 2,675 (2,62), 2,705 (6,74), 2,730 (6,62), 2,879 (0,40), 2,954 (0,93), 2,984 (4,62), 3,012 (3,79), 3,039 (0,65), 4,002 (0,44), 4,020 (1,25), 4,038 (1,19), 4,441 (0,42), 4,701 (5,49), 4,711 (4,94), 4,924 (2,18), 4,946 (2,82), 4,965 (16,00), 4,976 (15,98), 5,016 (2,18), 6,578 (0,50), 7,240 (9,06), 7,261 (9,87), 7,277 (0,95), 7,298 (0,83), 7,911 (5,79), 7,917 (6,17), 7,932 (5,93), 7,938 (6,01), 8,579 (7,32), 8,585 (7,57), 13,685 (0,99).

Intermediario 316

Ácido (5RS,8RS)–2–{[3–Fluoro–2–(trifluorometil)piridin–4–il]metil}–8–metil–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (mezcla diastereomérica, 4 isómeros)

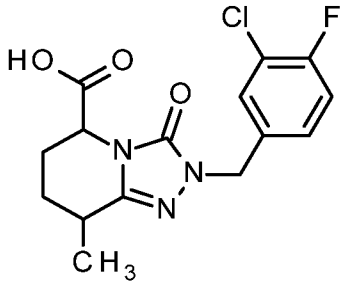


(5RS,8RS)–2–{[3–fluoro–2–(trifluorometil)piridin–4–il]metil}–8–metil–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo (mezcla diastereomérica, 4 isómeros) (546 mg, 1,27 mmol) se disolvió en diclorometano (10 ml) y ácido trifluoroacético (2,0 ml, 25 mmol) se añadió a temperatura ambiente. Después de haber agitado la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche, el solvente se removió a presión reducida. Se obtuvieron 474 mg (94% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,29 min; MS (ESIpos): m /z = 375 $[M+H]^+$

Intermediario 317

Ácido (5RS,8RS)–2–(3–cloro–4–fluorobencil)–8–metil–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (mezcla diastereomérica, 4 isómeros)

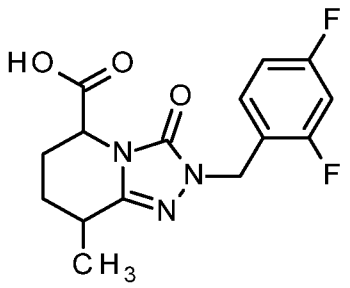


(5RS,8RS)–2–(3–cloro–4–fluorobencil)–8–metil–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo (mezcla diastereomérica, 4 isómeros) (450 mg, 1,14 mmol) se disolvió en diclorometano (10 ml) y ácido trifluoroacético (1,8 ml, 23 mmol) se añadió a temperatura ambiente. Después de haber agitado la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche, el solvente se removió a presión reducida. Se obtuvieron 470 mg (79% de pureza, 96% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,41 min; MS (ESIpos): m /z = 340 $[M+H]^+$

Intermediario 318

Ácido (5RS,8RS)–2–(2,4–Difluorobencil)–8–metil–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (mezcla diastereomérica, 4 isómeros)

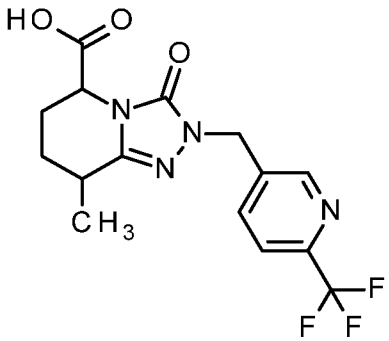


(5RS,8RS)–2–(2,4–difluorobencil)–8–metil–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo (mezcla diastereomérica, 4 isómeros) (400 mg, 1,05 mmol) se disolvió en diclorometano (10 ml) y ácido trifluoroacético (1,6 ml, 21 mmol) se añadió a temperatura ambiente. Después de haber agitado la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche, el solvente se removió a presión reducida. Se obtuvieron 578 mg (87% de pureza, 148% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,26 min; MS (ESIpos): m /z = 324 $[M+H]^+$

Intermediario 319

Ácido (5RS,8RS)–8–Metil–3–oxo–2–{[6–(trifluorometil)piridin–3–il]metil}–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (mezcla diastereomérica; 4 isómeros)



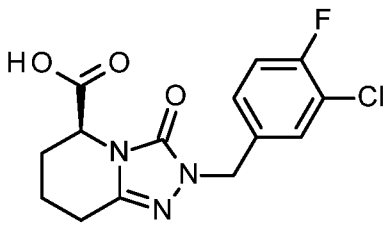
(5RS,8RS)–8–metil–3–oxo–2–{[6–(trifluorometil)piridin–3–il]metil}–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo (mezcla diastereomérica, 4 isómeros) (854 mg, 2,07 mmol) se disolvió en diclorometano (10 ml) y ácido trifluoroacético (10 ml, 130 mmol) se añadió a temperatura ambiente. Después de haber agitado la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 h, el solvente se removió a presión reducida. El residuo se mezcló con agua y diclorometano. La fase orgánica se removió y la fase acuosa se extrajo tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. Se obtuvieron 727 mg (99% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,20 min; MS (ESIpos): m /z = 357 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,008 (2,12), 0,008 (1,76), 1,142 (0,42), 1,175 (15,73), 1,192 (16,00), 1,206 (1,64), 1,228 (2,06), 1,239 (1,49), 1,259 (0,64), 1,270 (0,63), 1,320 (0,68), 1,886 (1,20), 1,898 (1,32), 1,908 (1,05), 1,920 (1,15), 2,106 (0,43), 2,119 (1,06), 2,126 (1,10), 2,135 (1,16), 2,142 (1,21), 2,151 (2,06), 2,162 (3,13), 2,168 (3,21), 2,197 (0,61), 2,328 (0,44), 2,524 (1,33), 2,670 (0,41), 2,717 (1,01), 2,731 (1,49), 2,747 (1,88), 2,763 (1,41), 2,778 (0,89), 3,568 (3,56), 4,501 (2,48), 4,507 (3,45), 4,517 (2,38), 4,522 (2,56), 5,023 (1,32), 5,064 (6,79), 5,081 (6,73), 5,122 (1,30), 7,892 (0,60), 7,910 (13,13), 7,912 (13,01), 7,936 (0,51), 8,645 (4,58).

Intermediario 320

Ácido (5S)–2–(3–cloro–4–fluorobencil)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico

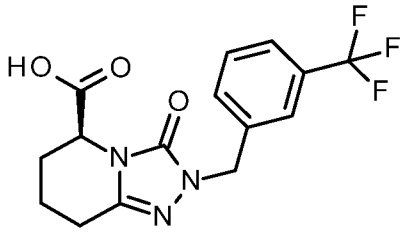


(5S)–2–(3–cloro–4–metilbencil)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de metilo (58,5 mg, 172 µmol) se cargó inicialmente en THF (570 µl) e hidróxido de litio (20,6 mg, 861 µmol) disuelto en agua se añadió. Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y luego se mezcló con agua, ácido clorhídrico acuoso 1 N y solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. Se obtuvieron 55,0 mg (98% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,70 min; MS (ESIpos): m /z = 326 $[M+H]^+$

Intermediario 321

Ácido (5S)–3–Oxo–2–[3–(trifluorometil)bencil]–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico

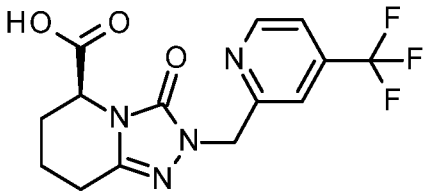


(5S)–3–oxo–2–[3–(trifluorometil)bencil]–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de metilo (336 mg, 947 µmol) se disolvió en THF (10 ml) y ácido trifluoroacético (113 mg, 4,73 mmol) se añadió a temperatura ambiente. Después de haber agitado la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 5 horas, el solvente se removió a presión reducida. Se obtuvieron 218 mg (67% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 1,01 min; MS (ESIpos): m /z = 342 $[M+H]^+$

Intermediario 322

Ácido (5S)–3–Oxo–2–{[4–(trifluorometil)piridin–2–il]metil}–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico

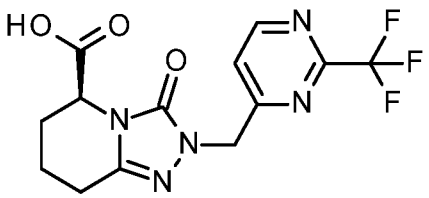


(5S)–3–oxo–2–{[4–(trifluorometil)piridin–2–il]metil}–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de metilo (275 mg, 770 µmol) se cargó inicialmente en THF (10 ml) e hidróxido de litio (92,2 mg, 3,85 mmol) disuelto en agua se añadió. Después de agitar a temperatura ambiente durante 5 horas, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y luego se mezcló con agua, ácido clorhídrico acuoso 1 N y solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. Se obtuvieron 247 mg (94% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,59 min; MS (ESIpos): m /z = 343 $[M+H]^+$

Intermediario 323

Ácido (5S)–3–Oxo–2–{[2–(trifluorometil)pirimidin–4–il]metil}–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico

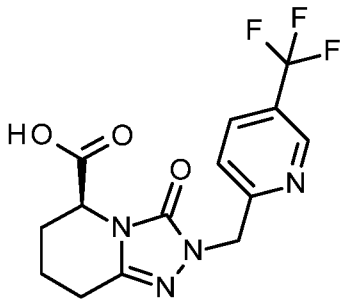


(5S)–3–oxo–2–{[2–(trifluorometil)pirimidin–4–il]metil}–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de metilo (49,5 mg, 139 µmol) se cargó inicialmente en THF (2,0 ml) e hidróxido de litio (16,6 mg, 693 µmol) disuelto en agua se añadió. Después de agitar a temperatura ambiente durante 5 horas, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y luego se mezcló con agua, ácido clorhídrico acuoso 1 N y solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. Se obtuvieron 45,0 mg (95% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,55 min; MS (ESIpos): m /z = 344 $[M+H]^+$

Intermediario 324

Ácido (5S)–3–Oxo–2–{[5–(trifluorometil)piridin–2–il]metil}–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico

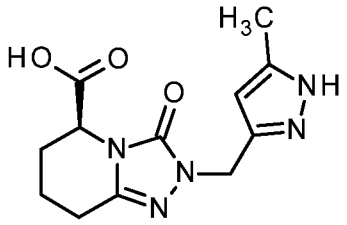


(5S)–3–oxo–2–{[5–(trifluorometil)piridin–2–il]metil}–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de metilo (175 mg, 491 µmol) se cargó inicialmente en THF (7,0 ml) e hidróxido de litio (58,8 mg, 2,46 mmol) disuelto en agua se añadió. Después de agitar a temperatura ambiente durante 5 horas, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y luego se mezcló con agua, ácido clorhídrico acuoso 1 N y solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. Se obtuvieron 156 mg (93% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,04 min; MS (ESIpos): m /z = 343 $[M+H]^+$

Intermediario 325

Ácido (5S)–2–[(5–Metil–1H–pirazol–3–il)metil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico

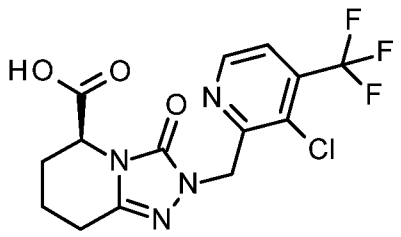


(5RS)–2–[(5–metil–1H–pirazol–3–il)metil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de metilo (60,0 mg, 206 µmol) se cargó inicialmente en THF (3,0 ml) e hidróxido de litio (24,7 mg, 1,03 mmol) disuelto en agua se añadió. Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y luego se mezcló con agua, ácido clorhídrico acuoso 1 N y solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. Se obtuvieron 38,0 mg (67% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 0,57 min; MS (ESIpos): m /z = 278 $[M+H]^+$

Intermediario 326

Ácido (5S)–2–{[3–cloro–4–(trifluorometil)piridin–2–il]metil}–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico

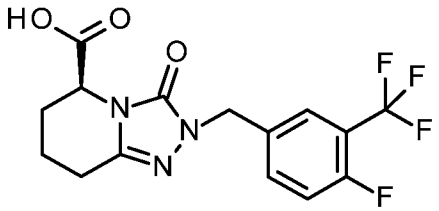


(5S)–2–{[3–cloro–4–(trifluorometil)piridin–2–il]metil}–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de metilo (137 mg, 351 µmol) se cargó inicialmente en THF (2,0 ml) e hidróxido de litio (42,0 mg, 1,75 mmol) disuelto en agua se añadió. Después de agitar a temperatura ambiente durante 72 horas, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y luego se mezcló con agua, ácido clorhídrico acuoso 1 N y solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. Se obtuvieron 107 mg (81% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,18 min; MS (ESIpos): m /z = 377 $[M+H]^+$

Intermediario 327

Ácido (5S)–2–[4–Fluoro–3–(trifluorometil)bencil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico

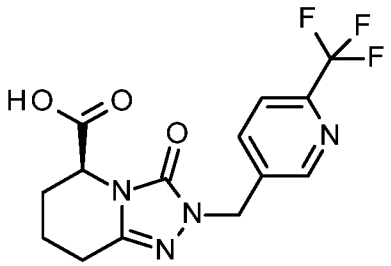


(5S)–2–[4–fluoro–3–(trifluorometil)bencil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de metilo (370 mg, 991 µmol) se cargó inicialmente en THF (5,0 ml) e hidróxido de litio (119 mg, 4,96 mmol) disuelto en agua se añadió. Después de agitar durante la noche, la mezcla de reacción se mezcló a temperatura ambiente con agua, ácido clorhídrico acuoso 1 N y solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se removió y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. Se obtuvieron 133 mg (37% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 1,03 min; MS (ESIpos): m /z = 360 $[M+H]^+$

Intermediario 328

Ácido (5S)–3–Oxo–2–{[6–(trifluorometil)piridin–3–il]metil}–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico



(5S)–3–oxo–2–{[6–(trifluorometil)piridin–3–il]metil}–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de metilo (442 mg, 75% de pureza, 930 µmol) se cargó inicialmente en THF (2,7 ml) e hidróxido de litio (111 mg, 4,65

mmol) disuelto en agua se añadió. Después de agitar durante 72 horas, la mezcla de reacción se mezcló a temperatura ambiente con agua, ácido clorhídrico acuoso 1 N y solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se removió y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. Se obtuvieron 316 mg (90% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 0,83 min; MS (ESIpos): m /z = 343 $[M+H]^+$

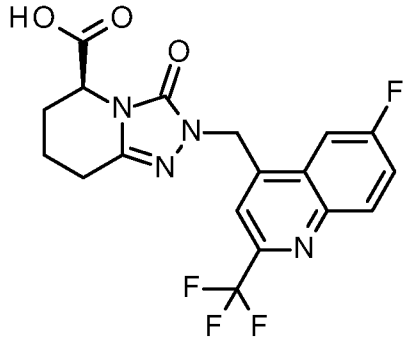
Síntesis alternativa:

(5S)–3–oxo–2–{[6–(trifluorometil)piridin–3–il]metil}–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo (411 mg, 1,03 mmol) se disolvió en diclorometano (5,0 ml) y ácido trifluoroacético (1,6 ml, 21 mmol) se añadió a 0 °C. Después de haber agitado la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche, el solvente se removió a presión reducida. Se obtuvieron 798 mg (90% de pureza, > 100% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,60 min; MS (ESIpos): m /z = 343 $[M+H]^+$

Intermediario 329

Ácido (5S)–2–{[6–Fluoro–2–(trifluorometil)quinolin–4–il]metil}–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico

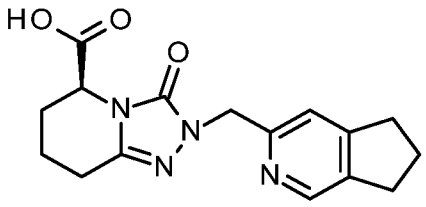


(5S)–2–{[6–fluoro–2–(trifluorometil)quinolin–4–il]metil}–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de metilo (59,0 mg, 139 µmol) se cargó inicialmente en THF (2,0 ml) e hidróxido de litio (16,6 mg, 695 µmol) disuelto en agua se añadió. Después de agitar a temperatura ambiente durante 72 horas, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y luego se mezcló con agua, ácido clorhídrico acuoso 1 N y solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. Se obtuvieron 44,0 mg (77% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,46 min; MS (ESIpos): m /z = 411 $[M+H]^+$

Intermediario 330

Ácido (5S)–2–(6,7–Dihidro–5H–ciclopenta[c]piridin–3–ilmetil)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico



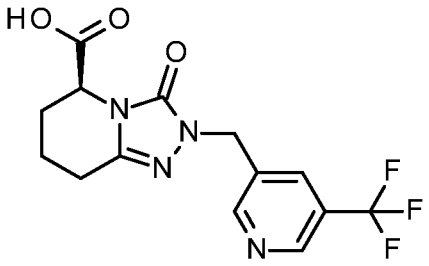
(5S)–2–(6,7–dihidro–5H–ciclopenta[c]piridin–3–ilmetil)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de metilo (109 mg, 90% de pureza, 299 µmol) se cargó inicialmente en THF (4,0 ml) e hidróxido de litio (35,8 mg, 1,50 mmol) disuelto en agua se añadió. Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y luego se mezcló con agua, ácido clorhídrico acuoso 1 N y solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. Se obtuvieron 72,0 mg (43% de pureza, 33% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 0,48 min; MS (ESIpos): m /z = 315 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,645 (7,08), 2,036 (7,44), 2,158 (4,32), 2,859 (16,00), 3,974 (4,21), 4,762 (9,00), 7,462 (5,14), 8,192 (4,78).

Intermediario 331

Ácido (5S)–3–Oxo–2–{[5–(trifluorometil)piridin–3–il]metil}–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico

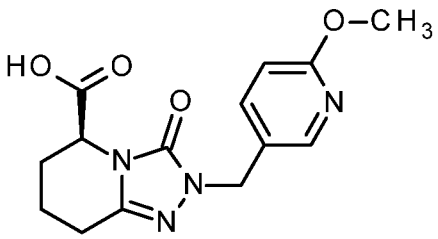


(5S)–3–oxo–2–{[5–(trifluorometil)piridin–3–il]metil}–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de metilo (40,9 mg, 115 µmol) se cargó inicialmente en THF (3,0 ml, 37 mmol) e hidróxido de litio (13,7 mg, 574 µmol) disuelto en agua se añadió. Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y luego se mezcló con agua, ácido clorhídrico acuoso 1 N y solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. Se obtuvieron 35,4 mg (90% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 0,99 min; MS (ESIpos): m /z = 343 $[M+H]^+$

Intermediario 332

Ácido (5S)–2–[(6–Metoxipiridin–3–il)metil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico

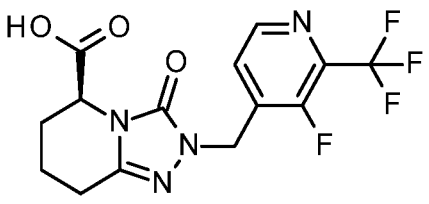


(5S)–2–[(6–metoxipiridin–3–il)metil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo (761 mg, 2,11 mmol) se disolvió en diclorometano (30 ml) y ácido trifluoroacético (3,3 ml, 42 mmol) se añadió a temperatura ambiente. Después de haber agitado la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche, el solvente se removió a presión reducida. Se obtuvieron 1,97 g (97% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 0,99 min; MS (ESIpos): m /z = 305 $[M+H]^+$

Intermediario 333

Ácido (5S)–2–{[3–Fluoro–2–(trifluorometil)piridin–4–il]metil}–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico



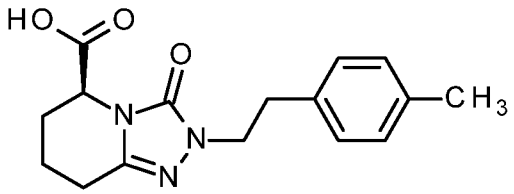
(5S)–2–{[3–fluoro–2–(trifluorometil)piridin–4–il]metil}–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo (1,37 g, 3,29 mmol) se disolvió en diclorometano (25 ml) y ácido trifluoroacético (5,1 ml, 66

mmol) se añadió a temperatura ambiente. Después de haber agitado la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche, el solvente se removió a presión reducida. Se obtuvieron 2,07 g (> 100% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,11 min; MS (ESIpos): m /z = 361 $[M+H]^+$

Intermediario 334

Ácido (5S)–2–[2–(4–Metilfenil)etil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico



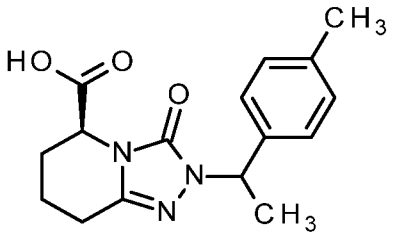
(5S)–2–[2–(4–metilfenil)etil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo (238 mg, 665 µmol) se disolvió en diclorometano (6,7 ml) y ácido trifluoroacético (800 µl, 10 mmol) se añadió a temperatura ambiente. Después de haber agitado la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche, el solvente se removió a presión reducida. Se obtuvieron 325 mg (> 100% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 0,98 min; MS (ESIpos): m /z = 302 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 0,008 (1,06), 1,111 (0,44), 1,228 (0,60), 1,534 (1,02), 1,805 (0,42), 1,816 (0,43), 2,066 (1,03), 2,072 (1,19), 2,082 (1,11), 2,094 (0,64), 2,257 (9,22), 2,524 (0,71), 2,568 (0,54), 2,580 (0,54), 2,594 (0,41), 2,633 (0,41), 2,645 (0,71), 2,656 (0,54), 2,863 (1,16), 2,882 (2,43), 2,900 (1,28), 3,766 (0,67), 3,784 (1,69), 3,804 (1,53), 3,824 (0,62), 4,390 (0,71), 4,402 (1,44), 4,415 (0,79), 7,084 (16,00), 7,093 (1,84).

Intermediario 335

Ácido (5S)–2–[(1R)–1–(4–Metilfenil)etil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (mezcla diastereomérica, 2 isómeros)



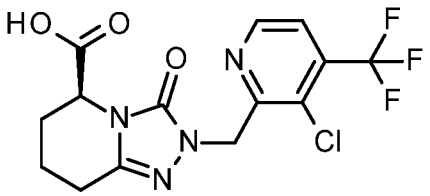
(5S)–2–[(1RS)–1–(4–metilfenil)etil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo (69,8 mg, 195 µmol) se disolvió en diclorometano (2,5 ml) y ácido trifluoroacético (300 µl, 3,9 mmol) se añadió a temperatura ambiente. Después de haber agitado la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche, el solvente se removió a presión reducida. Se obtuvieron 73,1 mg (> 100% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 0,98 min; MS (ESIneg): m /z = 300 $[M-H]^-$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (0,62), –0,008 (6,44), 0,008 (6,37), 0,146 (0,65), 1,055 (0,44), 1,291 (0,56), 1,309 (1,08), 1,326 (0,54), 1,532 (0,71), 1,584 (8,87), 1,602 (8,75), 1,799 (0,87), 1,810 (0,79), 1,822 (0,73), 1,832 (0,73), 2,058 (1,44), 2,070 (2,60), 2,081 (2,58), 2,267 (16,00), 2,280 (1,58), 2,327 (1,15), 2,366 (0,85), 2,561 (1,98), 2,576 (1,25), 2,589 (1,21), 2,603 (0,87), 2,632 (0,94), 2,643 (1,50), 2,654 (1,08), 2,669 (1,40), 2,674 (1,37), 2,709 (0,87), 4,414 (0,56), 4,426 (1,52), 4,439 (2,79), 4,450 (1,65), 5,251 (0,56), 5,268 (1,98), 5,286 (1,92), 5,303 (0,54), 7,109 (2,96), 7,129 (5,87), 7,171 (6,58), 7,191 (3,38).

Intermediario 336

Ácido (5S)–2–{[3–cloro–4–(trifluorometil)piridin–2–il]metil}–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico

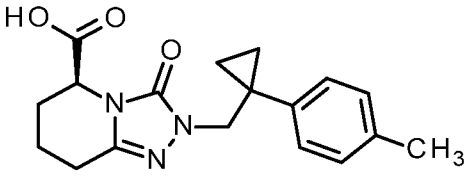


(5S)–2–{[3–cloro–4–(trifluorometil)piridin–2–il]metil}–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo (794 mg, 94% de pureza, 1,72 mmol) se disolvió en diclorometano (28 ml) y ácido trifluoroacético (2,7 ml, 34 mmol) se añadió a temperatura ambiente. Después de haber agitado la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 72 horas, el solvente se removió a presión reducida. Se obtuvieron 800 mg (78% de pureza, 96% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 0,91 min; MS (ESIpos): m /z = 377 $[M+H]^+$

Intermediario 337

Ácido (5S)–2–{[1–(4–Metilfenil)ciclopropil]metil}–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico



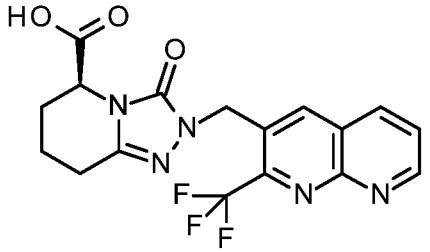
(5S)–2–{[1–(4–metilfenil)ciclopropil]metil}–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo (167 mg, 436 µmol) se disolvió en diclorometano (10 ml) y ácido trifluoroacético (670 µl, 8,7 mmol) se añadió a temperatura ambiente. Después de haber agitado la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche, el solvente se removió a presión reducida. Se obtuvieron 228 mg (83% de pureza, > 100% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 1,06 min; MS (ESIpos): m /z = 328 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,008 (2,90), 0,008 (2,46), 0,708 (0,68), 0,729 (1,89), 0,756 (0,50), 0,783 (2,19), 0,806 (0,89), 0,978 (5,27), 1,110 (1,47), 1,175 (0,42), 1,378 (1,96), 1,406 (0,45), 1,535 (3,25), 1,782 (0,88), 1,988 (0,80), 2,051 (2,35), 2,063 (2,37), 2,074 (1,57), 2,206 (0,47), 2,235 (16,00), 2,328 (0,54), 2,524 (2,40), 2,606 (1,64), 2,615 (0,98), 2,646 (0,76), 2,671 (0,54), 3,729 (2,03), 3,765 (3,10), 3,877 (3,00), 3,913 (1,98), 4,363 (1,59), 4,374 (3,00), 4,387 (1,53), 5,754 (0,48), 7,024 (3,37), 7,044 (5,39), 7,106 (6,44), 7,126 (3,93), 11,356 (0,45).

Intermediario 338

Ácido (5S)–3–Oxo–2–{[2–(trifluorometil)–1,8–naftiridin–3–il]metil}–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico



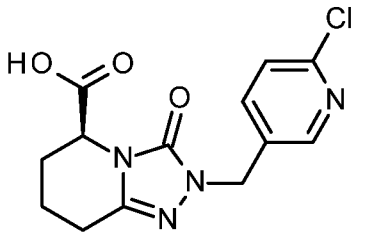
(5S)–3–oxo–2–{[2–(trifluorometil)–1,8–naftiridin–3–il]metil}–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo (146 mg, 326 µmol) se disolvió en diclorometano (7,0 ml) y ácido trifluoroacético (500 µl, 6,5 mmol) se añadió a 0 °C. Después de haber agitado la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche, ácido trifluoroacético (500 µl, 6,5 mmol) se añadió otra vez y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente luego se removió a presión reducida. Se obtuvieron 252 mg (> 100% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,56 min; MS (ESIpos): m /z = 394 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (0,50), –0,008 (3,97), 0,008 (3,74), 0,146 (0,43), 1,111 (2,70), 1,228 (1,92), 1,421 (1,89), 1,535 (16,00), 1,738 (0,70), 1,856 (1,29), 1,890 (1,12), 2,073 (0,69), 2,147 (3,40), 2,160 (3,42), 2,329 (0,91), 2,367 (0,76), 2,585 (2,04), 2,599 (1,53), 2,612 (1,60), 2,627 (1,27), 2,671 (3,07), 2,711 (1,61), 4,550 (2,27), 4,560 (3,95), 4,573 (2,30), 5,243 (10,56), 7,075 (0,58), 7,815 (3,47), 7,825 (3,54), 7,835 (3,67), 7,846 (3,64), 8,380 (7,71), 8,549 (3,54), 8,554 (3,61), 8,570 (3,57), 8,575 (3,38), 9,247 (3,83), 9,252 (4,07), 9,257 (3,95), 9,262 (3,69).

Intermediario 339

Ácido (5S)–2–[(6–cloropiridin–3–il)metil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico



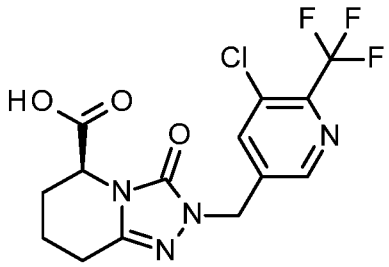
(5S)–2–[(6–cloropiridin–3–il)metil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo (509 mg, 93% de pureza, 1,30 mmol) se disolvió en diclorometano (20 ml) y ácido trifluoroacético (2,0 ml, 26 mmol) se añadió a 0 °C. Después de haber agitado la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche, el solvente se removió a presión reducida. Se obtuvieron 850 mg (> 100% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 0,85 min; MS (ESIpos): m /z = 309 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,008 (4,68), 0,008 (2,69), 1,030 (0,43), 1,045 (0,45), 1,110 (0,93), 1,387 (0,65), 1,505 (1,01), 1,519 (1,03), 1,534 (2,22), 1,809 (1,24), 1,819 (1,24), 1,830 (1,04), 1,841 (0,96), 2,090 (3,32), 2,100 (3,06), 2,112 (1,60), 2,328 (0,73), 2,367 (0,65), 2,519 (3,99), 2,524 (3,96), 2,568 (1,63), 2,582 (1,27), 2,614 (1,34), 2,626 (2,05), 2,636 (1,46), 2,656 (0,81), 2,666 (1,46), 2,669 (1,44), 2,710 (0,57), 4,461 (2,42), 4,473 (4,35), 4,486 (2,19), 4,827 (0,51), 4,909 (16,00), 5,067 (0,79), 5,075 (0,79), 5,088 (0,82), 5,097 (0,79), 5,445 (0,78), 7,500 (4,15), 7,510 (0,76), 7,520 (5,05), 7,703 (3,14), 7,709 (3,08), 7,723 (2,67), 7,730 (2,53), 8,309 (3,43), 8,314 (3,14).

Intermediario 340

Ácido (5S)–2–{[5–cloro–6–(trifluorometil)piridin–3–il]metil}–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico

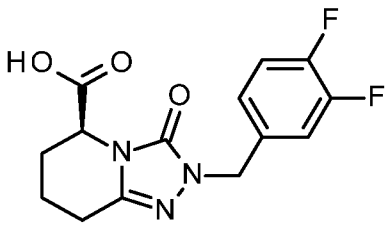


(5S)–2–{[5–cloro–6–(trifluorometil)piridin–3–il]metil}–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo (156 mg, 360 µmol) se disolvió en diclorometano (3,0 ml) y ácido trifluoroacético (560 µl, 7,2 mmol) se añadió a 0 °C. Después de haber agitado la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche, el solvente se removió a presión reducida. Se obtuvieron 156 mg (66% de pureza, 76% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 0,99 min; MS (ESIpos): m /z = 377 $[M+H]^+$

Intermediario 341

Ácido (5S)–2–(3,4–Difluorobencil)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico

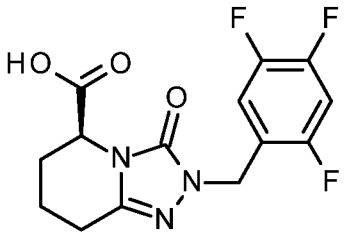


(5S)–2–(3,4–difluorobencil)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo (900 mg, 78% de pureza, 1,92 mmol) se disolvió en diclorometano (10 ml) y ácido trifluoroacético (3,0 ml, 38 mmol) se añadió a 0 °C. Después de haber agitado la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche, el solvente se removió a presión reducida. Se obtuvieron 590 mg (92% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,14 min; MS (ESIpos): m /z = 310 $[M+H]^+$

Intermediario 342

Ácido (5S)–3–Oxo–2–(2,4,5–trifluorobencil)–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico



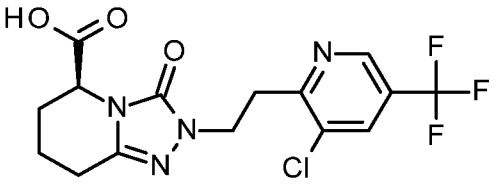
(5S)–3–oxo–2–(2,4,5–trifluorobencil)–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo (523 mg, 1,36 mmol) se disolvió en diclorometano (10 ml) y ácido trifluoroacético (2,1 ml, 27 mmol) se añadió a 0 °C. Después de haber agitado la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche, el solvente se removió a presión reducida. Se obtuvieron 774 mg (> 100% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,14 min; MS (ESIpos): m /z = 328 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,008 (0,82), 0,008 (0,68), 1,118 (6,81), 1,129 (0,42), 1,161 (2,13), 1,170 (0,42), 1,179 (4,32), 1,186 (0,44), 1,197 (2,17), 1,236 (1,91), 1,399 (0,56), 1,469 (0,47), 1,484 (1,04), 1,497 (1,48), 1,511 (1,77), 1,521 (2,46), 1,537 (2,89), 1,548 (2,11), 1,561 (1,23), 1,568 (1,17), 1,582 (0,67), 1,756 (0,53), 1,807 (2,09), 1,820 (2,94), 1,830 (2,93), 1,841 (2,39), 1,852 (2,37), 1,914 (1,15), 1,990 (7,81), 2,055 (0,59), 2,060 (0,54), 2,073 (1,51), 2,082 (3,23), 2,090 (5,04), 2,104 (8,58), 2,115 (7,88), 2,126 (4,11), 2,563 (3,78), 2,576 (3,69), 2,591 (2,87), 2,626 (3,11), 2,638 (4,92), 2,648 (3,42), 2,668 (1,70), 2,679 (2,33), 2,690 (1,39), 4,008 (0,60), 4,025 (1,83), 4,043 (1,80), 4,061 (0,58), 4,477 (5,29), 4,488 (10,00), 4,501 (5,14), 4,757 (1,78), 4,831 (1,52), 4,872 (16,00), 4,878 (15,58), 4,918 (1,43), 7,264 (6,52), 7,282 (7,05), 7,287 (7,36), 7,291 (7,18), 7,304 (7,27), 7,308 (7,32), 7,313 (6,92), 7,331 (6,44), 7,523 (4,17), 7,540 (4,34), 7,548 (5,42), 7,565 (5,28), 7,574 (4,10), 7,591 (3,71), 7,621 (1,61), 7,648 (1,44), 7,673 (1,15), 7,694 (1,09), 7,711 (1,06), 7,733 (1,00), 7,761 (0,87), 7,832 (0,71), 8,138 (0,92).

Intermediario 343

Ácido (5S)–2–{2–[3–cloro–5–(trifluorometil)piridin–2–il]etil}–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico



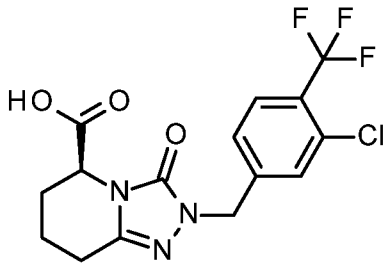
(5S)–2–{2–[3–cloro–5–(trifluorometil)piridin–2–il]etil}–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo (120 mg, 269 µmol) se disolvió en diclorometano (4,0 ml) y ácido trifluoroacético (410 µl, 5,4 mmol) se añadió a 0 °C. Después de haber agitado la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche, ácido trifluoroacético (300 µl, 3,9 mmol) se añadió otra vez y la mezcla se agitó durante la noche. El solvente luego se removió a presión reducida. Se obtuvieron 153 mg (> 100% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 0,99 min; MS (ESIpos): m /z = 391 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,150 (0,75), 0,146 (0,75), 0,833 (0,43), 1,038 (0,57), 1,056 (1,21), 1,073 (0,60), 1,110 (2,01), 1,157 (0,57), 1,176 (0,83), 1,236 (1,38), 1,291 (3,19), 1,309 (6,41), 1,327 (3,25), 1,390 (1,90), 1,538 (2,30), 1,566 (1,41), 1,783 (2,07), 1,793 (3,13), 1,805 (3,02), 1,815 (2,61), 1,827 (2,53), 2,047 (4,51), 2,060 (8,10), 2,076 (7,58), 2,089 (3,88), 2,328 (1,64), 2,366 (1,32), 2,522 (9,65), 2,563 (3,56), 2,606 (3,36), 2,618 (5,69), 2,629 (3,53), 2,648 (1,92), 2,660 (3,30), 2,671 (3,02), 2,710 (1,35), 3,291 (7,47), 3,309 (16,00), 3,328 (8,53), 3,432 (0,63), 3,449 (0,69), 4,004 (1,58), 4,022 (2,90), 4,039 (5,49), 4,057 (9,91), 4,081 (9,13), 4,099 (5,34), 4,116 (2,82), 4,135 (1,58), 4,384 (6,49), 4,396 (12,67), 4,408 (6,69), 4,415 (4,71), 4,433 (4,22), 4,450 (2,56), 4,729 (2,82), 8,414 (9,91), 8,881 (10,08).

Intermediario 344

Ácido (5S)–2–[3–cloro–4–(trifluorometil)bencil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico



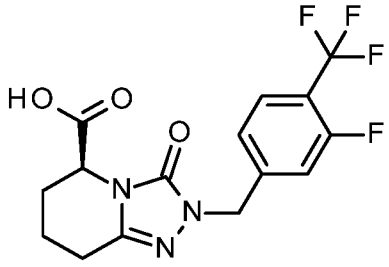
(5S)–2–[3–cloro–4–(trifluorometil)bencil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo (523 mg, 1,21 mmol) se disolvió en diclorometano (10 ml) y ácido trifluoroacético (1,9 ml, 24 mmol) se añadió a 0 °C. Después de haber agitado la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche, el solvente se removió a presión reducida. Se obtuvieron 175 mg (37% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 1,09 min; MS (ESIpos): m /z = 376 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,008 (2,69), 0,008 (2,18), 0,018 (0,56), 0,837 (0,57), 1,227 (0,51), 1,235 (0,42), 1,460 (0,42), 1,515 (1,26), 1,527 (1,23), 1,543 (1,10), 1,822 (1,58), 1,834 (1,53), 1,844 (1,29), 1,855 (1,31), 2,108 (4,38), 2,118 (4,15), 2,130 (2,21), 2,328 (0,63), 2,366 (0,62), 2,524 (2,14), 2,558 (2,84), 2,573 (1,97), 2,586 (2,06), 2,600 (1,62), 2,631 (1,67), 2,643 (2,69), 2,653 (1,89), 2,674 (1,29), 2,683 (1,20), 2,695 (0,72), 2,710 (0,63), 4,107 (0,72), 4,322 (1,38), 4,490 (3,29), 4,501 (5,97), 4,514 (3,19), 4,588 (0,53), 4,973 (16,00), 7,391 (3,50), 7,412 (3,86), 7,561 (7,11), 7,835 (6,26), 7,855 (5,71).

Intermediario 345

Ácido (5S)–2–[3–Fluoro–4–(trifluorometil)bencil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico

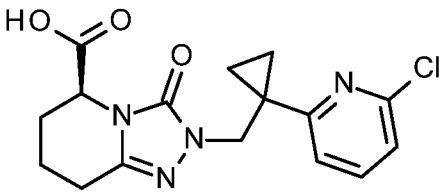


(5S)–2–[3–fluoro–4–(trifluorometil)bencil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo (707 mg, 1,70 mmol) se disolvió en diclorometano (10 ml) y ácido trifluoroacético (2,6 ml, 34 mmol) se añadió a 0 °C. Después de haber agitado la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche, el solvente se removió a presión reducida. Se obtuvieron 611 mg (96% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,42 min; MS (ESIpos): m /z = 360 $[M+H]^+$

Intermediario 346

Ácido (5S)–2–{[1–(6–cloropiridin–2–il)ciclopropil]metil}–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico



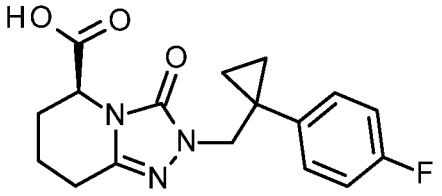
(5S)–2–{[1–(6–cloropiridin–2–il)ciclopropil]metil}–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo (224 mg, 554 µmol) se disolvió en diclorometano (3,0 ml) y ácido trifluoroacético (850 µl, 11 mmol) se añadió a 0 °C. Después de haber agitado la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche, el solvente se removió a presión reducida. Se obtuvieron 330 mg (> 100% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,20 min; MS (ESIpos): m /z = 349 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 0,008 (0,48), 1,113 (1,42), 1,143 (0,85), 1,164 (10,97), 1,176 (15,26), 1,194 (2,29), 1,231 (0,88), 1,278 (0,44), 1,299 (0,48), 1,379 (0,87), 1,450 (0,49), 1,468 (0,79), 1,485 (1,13), 1,499 (1,16), 1,513 (1,06), 1,536 (4,67), 1,545 (0,54), 1,600 (0,68), 1,762 (0,79), 1,770 (1,14), 1,779 (1,55), 1,793 (1,54), 1,803 (1,35), 1,815 (1,28), 1,825 (1,00), 1,989 (5,49), 2,063 (4,19), 2,073 (4,25), 2,470 (0,72), 2,484 (1,00), 2,590 (1,40), 2,600 (2,51), 2,612 (1,97), 2,622 (0,54), 2,631 (0,82), 2,642 (1,22), 2,654 (0,82), 3,784 (0,51), 4,005 (0,47), 4,023 (1,38), 4,040 (1,38), 4,058 (0,74), 4,091 (16,00), 4,369 (0,48), 4,381 (0,93), 4,394 (0,53), 4,419 (2,40), 4,431 (4,64), 4,444 (2,31), 7,239 (4,53), 7,259 (4,97), 7,312 (0,46), 7,582 (4,49), 7,601 (6,06), 7,696 (3,81), 7,716 (6,11), 7,735 (2,62), 11,361 (0,58), 12,173 (0,58).

Intermediario 347

Ácido (5S)–2–{[1–(4–Fluorofenil)ciclopropil]metil}–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico

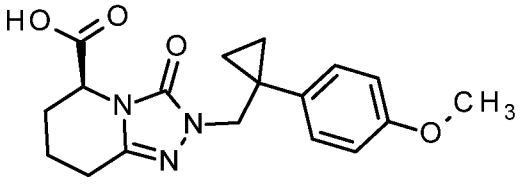


(5S)–2–{[1–(4–fluorofenil)ciclopropil]metil}–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo (557 mg, 1,44 mmol) se disolvió en diclorometano (10 ml) y ácido trifluoroacético (2,2 ml, 29 mmol) se añadió a 0 °C. Después de haber agitado la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche, el solvente se removió a presión reducida. 743 mg (> 100% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,73 min; MS (ESIpos): m /z = 332 $[M+H]^+$

Intermediario 348

Ácido (5S)–2–{[1–(4–Metoxifenil)ciclopropil]metil}–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico



(5S)–2–{[1–(4–metoxifenil)ciclopropil]metil}–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo (222 mg, 555 µmol) se disolvió en diclorometano (3,0 ml) y ácido trifluoroacético (850 µl, 11 mmol) se añadió a 0 °C. Después de haber agitado la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche, el solvente se removió a presión reducida. Se obtuvieron 373 mg (70% de pureza, > 100% de la teoría) del compuesto del título.

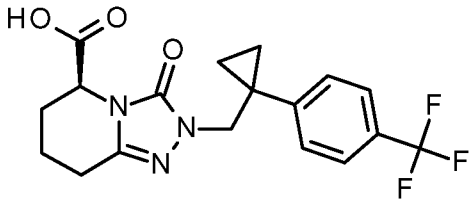
LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 0,97 min; MS (ESIpos): m /z = 344 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (0,45), –0,008 (3,69), 0,008 (3,61), 0,146 (0,45), 0,678 (1,71), 0,689 (1,42), 0,704 (5,29), 0,726 (1,23), 0,752 (5,96), 0,776 (2,07), 0,916 (1,06), 0,926 (0,88), 0,940 (3,89), 0,950 (14,15), 0,962 (3,42), 0,985 (0,74), 1,045 (0,41), 1,056 (0,73), 1,111 (5,66), 1,116 (0,71), 1,149 (0,79), 1,166 (1,71), 1,184

(0,73), 1,228 (1,91), 1,278 (1,68), 1,291 (4,42), 1,309 (8,19), 1,327 (4,14), 1,381 (0,70), 1,507 (1,73), 1,520 (1,61), 1,535 (1,64), 1,568 (0,69), 1,737 (0,63), 1,775 (1,48), 1,788 (2,14), 1,798 (2,10), 1,809 (1,73), 1,820 (1,70), 2,005 (0,41), 2,032 (2,15), 2,040 (3,48), 2,054 (5,96), 2,065 (5,63), 2,076 (3,11), 2,328 (0,71), 2,367 (0,51), 2,474 (1,41), 2,524 (2,92), 2,558 (2,48), 2,599 (2,19), 2,611 (3,64), 2,622 (2,47), 2,641 (1,28), 2,652 (1,75), 2,665 (1,41), 2,711 (0,54), 3,432 (0,50), 3,653 (0,98), 3,737 (8,71), 3,754 (1,02), 3,764 (0,54), 3,771 (0,63), 3,814 (0,58), 3,836 (8,44), 3,872 (5,20), 4,119 (0,45), 4,132 (0,45), 4,137 (0,42), 4,357 (3,69), 4,369 (6,99), 4,381 (3,73), 4,397 (1,29), 4,415 (3,38), 4,433 (3,32), 4,451 (1,21), 4,463 (0,41), 4,472 (0,41), 5,344 (2,22), 6,767 (1,50), 6,774 (13,78), 6,779 (5,45), 6,791 (5,03), 6,796 (16,00), 7,120 (1,81), 7,127 (15,91), 7,132 (5,25), 7,144 (4,97), 7,149 (14,17), 7,156 (2,15), 11,357 (0,40).

Intermediario 349

Ácido (5S)–3–Oxo–2–({1–[4–(trifluorometil)fenil]ciclopropil}metil)–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico



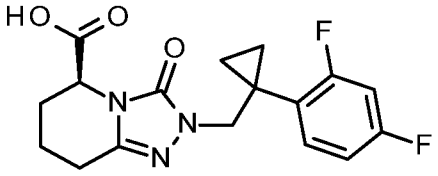
(5S)–3–oxo–2–({1–[4–(trifluorometil)fenil]ciclopropil}metil)–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo (113 mg, 258 µmol) se disolvió en diclorometano (1,5 ml) y ácido trifluoroacético (400 µl, 5,2 mmol) se añadió a 0 °C. Después de haber agitado la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche, el solvente se removió a presión reducida. Se obtuvieron 115 mg (88% de pureza, > 100% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 1,14 min; MS (ESIpos): m /z = 382 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,150 (0,78), 0,008 (6,17), 0,146 (0,86), 0,866 (2,35), 0,893 (4,18), 0,926 (4,29), 0,951 (2,69), 1,038 (1,78), 1,055 (3,61), 1,073 (1,88), 1,110 (8,13), 1,127 (14,72), 1,227 (4,55), 1,291 (7,84), 1,309 (16,00), 1,327 (8,00), 1,358 (1,25), 1,492 (1,75), 1,736 (1,44), 1,785 (2,20), 1,795 (2,14), 1,817 (1,83), 2,052 (6,41), 2,064 (5,80), 2,327 (1,59), 2,366 (0,94), 2,465 (1,52), 2,601 (3,82), 2,612 (2,54), 2,643 (1,86), 2,670 (1,75), 2,710 (0,97), 3,414 (0,65), 3,431 (1,86), 3,449 (1,83), 3,467 (0,71), 3,859 (1,78), 3,895 (13,78), 3,903 (13,73), 3,940 (1,96), 4,371 (7,48), 4,382 (11,03), 4,396 (8,89), 4,415 (10,17), 4,433 (9,93), 4,451 (5,59), 7,438 (9,57), 7,459 (12,99), 7,569 (13,54), 7,589 (10,01).

Intermediario 350

Ácido (5S)–2–{[1–(2,4–Difluorofenil)ciclopropil]metil}–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico

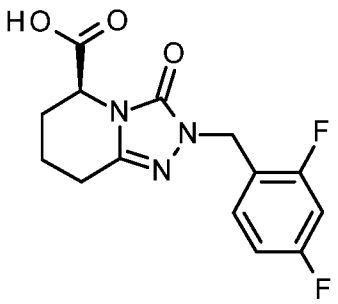


(5S)–2–{[1–(2,4–difluorofenil)ciclopropil]metil}–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo (256 mg, 630 µmol) se disolvió en diclorometano (3,7 ml) y ácido trifluoroacético (970 µl, 13 mmol) se añadió a 0 °C. Después de haber agitado la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche, el solvente se removió a presión reducida. Se obtuvieron 391 mg (81% de pureza, > 100% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 1,01 min; MS (ESIpos): m /z = 350 $[M+H]^+$

Intermediario 351

Ácido (5S)–2–(2,4–Difluorobencil)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico



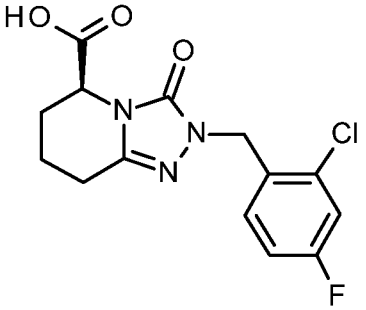
(5S)–2–(2,4–difluorobencil)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo (443 mg, 1,21 mmol) se disolvió en diclorometano (10 ml) y ácido trifluoroacético (1,9 ml, 24 mmol) se añadió a temperatura ambiente. Después de haber agitado la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche, el solvente se removió a presión reducida. Se obtuvieron 530 mg (> 100% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,10 min; MS (ESIpos): m /z = 310 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (0,62), –0,008 (6,71), 0,008 (4,59), 0,146 (0,59), 1,038 (0,42), 1,056 (0,82), 1,110 (1,70), 1,122 (0,42), 1,175 (0,48), 1,181 (0,40), 1,227 (0,42), 1,291 (6,89), 1,309 (13,99), 1,327 (6,97), 1,392 (1,44), 1,475 (1,13), 1,488 (1,88), 1,522 (2,43), 1,534 (3,07), 1,550 (1,54), 1,569 (0,80), 1,787 (2,21), 1,799 (3,27), 1,810 (3,22), 1,821 (2,85), 1,832 (2,72), 1,988 (0,80), 2,063 (4,96), 2,075 (8,83), 2,084 (8,61), 2,092 (8,01), 2,104 (4,30), 2,328 (0,73), 2,367 (0,62), 2,570 (3,82), 2,603 (3,86), 2,614 (5,91), 2,625 (4,13), 2,645 (2,19), 2,656 (2,80), 2,668 (2,25), 2,710 (0,82), 3,432 (0,44), 3,449 (0,44), 4,397 (1,83), 4,415 (5,54), 4,433 (5,58), 4,448 (6,82), 4,460 (11,96), 4,473 (6,07), 4,517 (0,42), 4,783 (0,99), 4,805 (3,20), 4,844 (15,73), 4,860 (16,00), 4,899 (3,40), 5,097 (1,19), 5,127 (1,32), 5,475 (1,65), 5,753 (0,97), 7,047 (2,49), 7,052 (2,65), 7,069 (5,60), 7,074 (5,92), 7,090 (3,24), 7,095 (3,35), 7,221 (3,60), 7,227 (3,42), 7,246 (5,56), 7,251 (5,25), 7,271 (3,80), 7,277 (3,66), 7,290 (3,64), 7,307 (4,64), 7,311 (7,06), 7,328 (6,95), 7,349 (3,11).

Intermediario 352

Ácido (5S)–2–(2–cloro–4–fluorobencil)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico



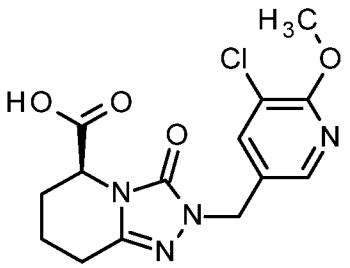
(5S)–2–(2–cloro–4–fluorobencil)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo (371 mg, 970 µmol) se disolvió en diclorometano (10 ml) y ácido trifluoroacético (1,5 ml, 19 mmol) se añadió a temperatura ambiente. Después de haber agitado la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche, el solvente se removió a presión reducida. Se obtuvieron 580 mg (> 100% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,19 min; MS (ESIpos): m /z = 326 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,110 (1,55), 1,157 (0,51), 1,175 (1,15), 1,192 (0,58), 1,227 (0,70), 1,404 (1,18), 1,520 (1,43), 1,534 (1,96), 1,548 (1,29), 1,561 (0,93), 1,580 (0,48), 1,802 (1,27), 1,813 (1,85), 1,824 (1,81), 1,836 (1,52), 1,847 (1,48), 1,988 (1,90), 2,073 (4,52), 2,092 (4,73), 2,099 (5,07), 2,108 (4,79), 2,119 (2,69), 2,328 (0,57), 2,366 (0,50), 2,585 (1,84), 2,617 (2,00), 2,628 (3,21), 2,639 (2,14), 2,659 (1,19), 2,670 (2,01), 2,681 (0,96), 2,710 (0,53), 4,021 (0,47), 4,038 (0,48), 4,470 (3,11), 4,482 (5,98), 4,495 (3,09), 4,857 (0,87), 4,898 (16,00), 4,940 (0,98), 5,144 (1,15), 5,158 (1,19), 5,398 (0,94), 5,504 (1,36), 5,753 (0,75), 7,190 (1,16), 7,196 (1,23), 7,211 (3,51), 7,217 (3,73), 7,232 (2,72), 7,238 (2,93), 7,250 (4,64), 7,266 (4,90), 7,287 (2,11), 7,459 (2,87), 7,465 (2,85), 7,481 (2,93), 7,487 (2,91).

Intermediario 353

Ácido (5S)–2–[(5–cloro–6–metoxipiridin–3–il)metil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico

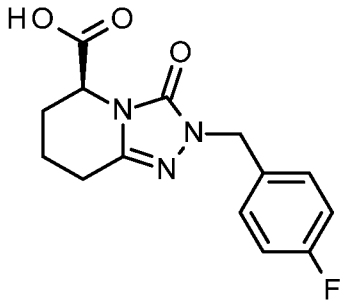


(5S)–2–[(5–cloro–6–metoxipiridin–3–il)metil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo (718 mg, 1,82 mmol) se disolvió en diclorometano (10 ml) y ácido trifluoroacético (2,8 ml, 36 mmol) se añadió a temperatura ambiente. Después de haber agitado la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche, el solvente se removió a presión reducida. Se obtuvieron 781 mg (> 100% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,12 min; MS (ESIpos): m /z = 339 $[M+H]^+$

Intermediario 354

Ácido (5S)–2–(4–Fluorobencil)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico

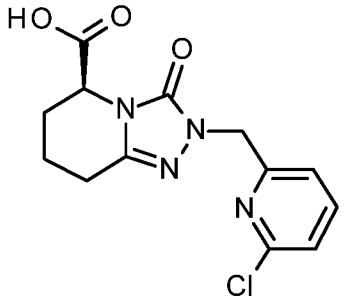


(5S)–2–(4–fluorobencil)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo (299 mg, 862 µmol) se disolvió en diclorometano (10 ml) y ácido trifluoroacético (1,3 ml, 17 mmol) se añadió a temperatura ambiente. Después de haber agitado la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 4 horas, el solvente se removió a presión reducida. Se obtuvieron 397 mg (> 100% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,02 min; MS (ESIpos): m /z = 292 $[M+H]^+$

Intermediario 355

Ácido (5S)–2–[(6–cloropiridin–2–il)metil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico

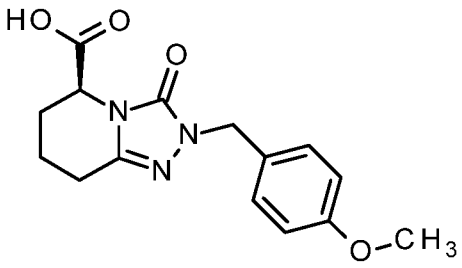


(5S)–2–[(6–cloropiridin–2–il)metil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo (372 mg, 1,02 mmol) se disolvió en diclorometano (10 ml) y ácido trifluoroacético (1,6 ml, 20 mmol) se añadió a temperatura ambiente. Después de haber agitado la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche, el solvente se removió a presión reducida. Se obtuvieron 554 mg (> 100% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 0,74 min; MS (ESIpos): m /z = 309 $[M+H]^+$

Intermediario 356

Ácido (5S)–2–(4–Metoxibencil)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico

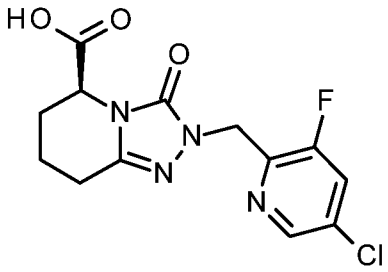


(5S)–2–(4–metoxibencil)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo (129 mg, 359 µmol) se disolvió en diclorometano (3,0 ml) y ácido trifluoroacético (550 µl, 7,2 mmol) se añadió a temperatura ambiente. Después de haber agitado la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche, el solvente se removió a presión reducida. Se obtuvieron 258 mg (50% de pureza, > 100% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,58 min; MS (ESIpos): m /z = 304 $[M+H]^+$

Intermediario 357

Ácido (5S)–2–[(5–cloro–3–fluoropiridin–2–il)metil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico

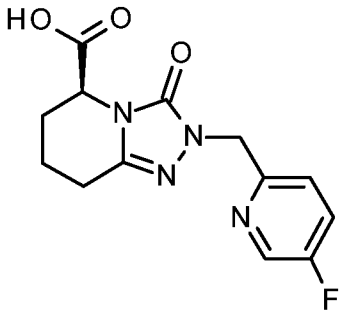


(5S)–2–[(5–cloro–3–fluoropiridin–2–il)metil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo (465 mg, 1,21 mmol) se disolvió en diclorometano (10 ml) y ácido trifluoroacético (1,9 ml, 24 mmol) se añadió a temperatura ambiente. Después de haber agitado la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche, ácido trifluoroacético (0,19 ml, 2,4 mmol) se añadió otra vez y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El solvente luego se removió a presión reducida. Se obtuvieron 813 mg (> 100% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 0,96 min; MS (ESIpos): m /z = 327 $[M+H]^+$

Intermediario 358

Ácido (5S)–2–[(5–Fluoropiridin–2–il)metil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico

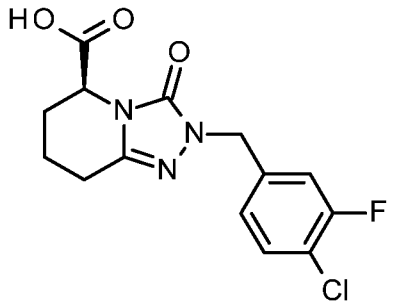


(5S)–2–[(5–fluoropiridin–2–il)metil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo (345 mg, 989 µmol) se disolvió en diclorometano (10 ml) y ácido trifluoroacético (1,5 ml, 20 mmol) se añadió a temperatura ambiente. Después de haber agitado la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche, el solvente se removió a presión reducida. Se obtuvieron 549 mg (> 100% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,42 min; MS (ESIpos): m /z = 293 $[M+H]^+$

Intermediario 359

Ácido (5S)–2–(4–cloro–3–fluorobencil)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico

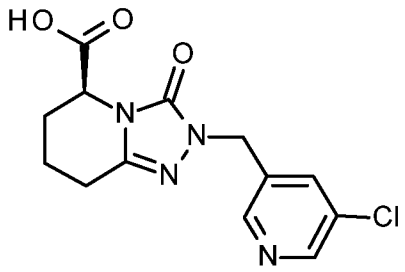


(5S)–2–(4–cloro–3–fluorobencil)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo (363 mg, 951 µmol) se disolvió en diclorometano (8,0 ml) y ácido trifluoroacético (1,5 ml, 19 mmol) se añadió a temperatura ambiente. Después de haber agitado la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche, el solvente se removió a presión reducida. Se obtuvieron 454 mg (> 100% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,72 min; MS (ESIpos): m /z = 326 $[M+H]^+$

Intermediario 360

Ácido (5S)–2–[(5–cloropiridin–3–il)metil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico

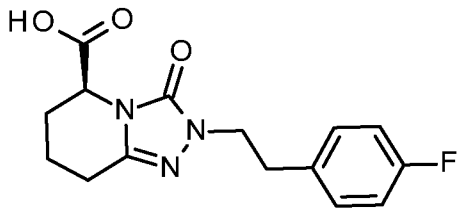


(5S)–2–[(5–cloropiridin–3–il)metil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo (450 mg, 1,23 mmol) se disolvió en diclorometano (12 ml) y ácido trifluoroacético (1,9 ml, 25 mmol) se añadió a temperatura ambiente. Después de haber agitado la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche, el solvente se removió a presión reducida. Se obtuvieron 380 mg (100% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,5 min; MS (ESIpos): m /z = 309 $[M+H]^+$

Intermediario 361

Ácido (5S)–2–[2–(4–Fluorofenil)etil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico

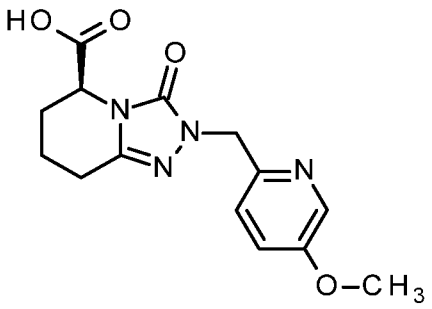


(5S)–2–[2–(4–fluorofenil)etil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo (340 mg, 941 µmol) se disolvió en diclorometano (10 ml) y ácido trifluoroacético (1,4 ml, 19 mmol) se añadió a temperatura ambiente. Después de haber agitado la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche, el solvente se removió a presión reducida. Se obtuvieron 484 mg (> 100% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,13 min; MS (ESIpos): m /z = 306 $[M+H]^+$

Intermediario 362

Ácido (5S)–2–[(5–Metoxipiridin–2–il)metil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico

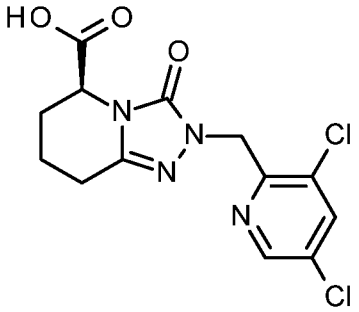


(5S)–2–[(5–metoxipiridin–2–il)metil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo (196 mg, 544 µmol) se disolvió en diclorometano y ácido trifluoroacético (420 µl, 5,5 mmol) se añadió a temperatura ambiente. Después de haber agitado la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche, ácido trifluoroacético (840 µl, 11 mmol) se añadió otra vez y la mezcla se agitó durante 6 horas. El solvente luego se removió a presión reducida. Se obtuvieron 302 mg (> 100% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 0,53 min; MS (ESIpos): m /z = 305 $[M+H]^+$

Intermediario 363

Ácido (5S)–2–[(3,5–Dicloropiridin–2–il)metil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico



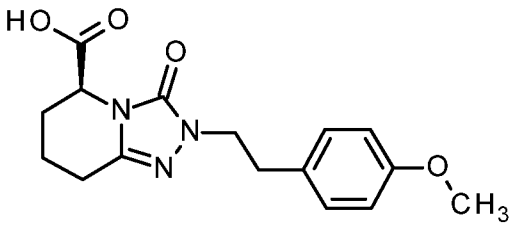
(5S)–2–[(3,5–dicloropiridin–2–il)metil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo (563 mg, 1,41 mmol) se disolvió en diclorometano (29 ml) y ácido trifluoroacético (2,2 ml, 28 mmol) se añadió a temperatura ambiente. Después de haber agitado la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche, el solvente se removió a presión reducida. Se obtuvieron 823 mg (72% de pureza, > 100% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,59 min; MS (ESIpos): m /z = 343 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,008 (1,94), 0,008 (2,31), 1,110 (0,45), 1,228 (0,43), 1,341 (0,41), 1,412 (16,00), 1,522 (0,93), 1,535 (1,80), 1,796 (1,19), 1,807 (1,15), 1,818 (1,05), 1,829 (1,01), 1,988 (0,57), 2,071 (2,07), 2,082 (3,10), 2,092 (2,96), 2,561 (1,34), 2,588 (1,36), 2,599 (2,22), 2,611 (1,52), 2,630 (0,75), 2,641 (1,00), 2,653 (0,60), 2,671 (0,48), 3,914 (1,27), 4,438 (0,62), 4,453 (1,95), 4,466 (3,78), 4,478 (1,88), 4,618 (0,42), 4,855 (1,24), 4,991 (1,12), 5,030 (8,30), 5,041 (9,08), 5,081 (1,19), 6,473 (0,41), 8,250 (4,12), 8,256 (5,12), 8,560 (1,18), 8,567 (5,22), 8,572 (4,55).

Intermediario 364

Ácido (5S)–2–[2–(4–Metoxifenil)etil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico

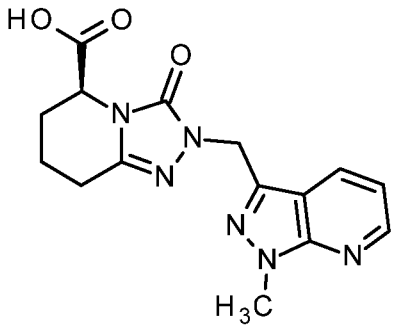


(5S)–2–[2–(4–metoxifenil)etil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo (369 mg, 987 µmol) se disolvió en diclorometano (10 ml) y ácido trifluoroacético (1,5 ml, 20 mmol) se añadió a temperatura ambiente. Después de haber agitado la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche, el solvente se removió a presión reducida. Se obtuvieron 489 mg (85% de pureza, > 100% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,11 min; MS (ESIpos): m /z = 318 $[M+H]^+$

Intermediario 365

Ácido (5S)–2–[(1–Metil–1H–pirazolo[3,4–b]piridin–3–il)metil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico

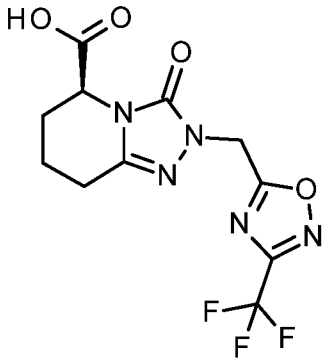


(5S)–2–[(1–metil–1H–pirazolo[3,4–b]piridin–3–il)metil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo (203 mg, 88% de pureza, 465 µmol) se disolvió en diclorometano (5,0 ml) y ácido trifluoroacético (720 µl, 9,3 mmol) se añadió a temperatura ambiente. Después de haber agitado la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche, el solvente se removió a presión reducida. Se obtuvieron 284 mg (89% de pureza, > 100% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 0,68 min; MS (ESIpos): m /z = 329 $[M+H]^+$

Intermediario 366

Ácido (5S)–3–Oxo–2–{[3–(trifluorometil)–1,2,4–oxadiazol–5–il]metil}–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico

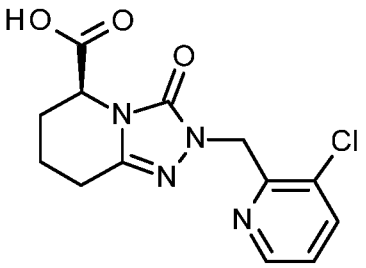


(5S)–3–oxo–2–{[3–(trifluorometil)–1,2,4–oxadiazol–5–il]metil}–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo (322 mg, 826 µmol) se disolvió en diclorometano (7,0 ml) y ácido trifluoroacético (1,3 ml, 17 mmol) se añadió a temperatura ambiente. Después de haber agitado la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche, el solvente se removió a presión reducida. Se obtuvieron 344 mg (82% de pureza, > 100% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 0,84 min; MS (ESIpos): m /z = 334 $[M+H]^+$

Intermediario 367

Ácido (5S)–2–[(3–cloropiridin–2–il)metil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico



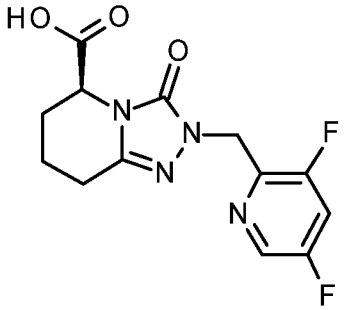
(5S)–2–[(3–cloropiridin–2–il)metil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo (268 mg, 735 µmol) se disolvió en diclorometano (6,0 ml) y ácido trifluoroacético (1,1 ml, 15 mmol) se añadió a temperatura ambiente. Después de haber agitado la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche, el solvente se removió a presión reducida. Se obtuvieron 409 mg (> 100% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 0,79 min; MS (ESIpos): m /z = 309 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,008 (2,47), 0,008 (2,02), 1,111 (1,99), 1,228 (0,41), 1,415 (2,49), 1,513 (1,50), 1,535 (7,93), 1,551 (1,72), 1,564 (1,47), 1,577 (1,09), 1,592 (0,52), 1,787 (1,50), 1,798 (2,36), 1,809 (2,25), 1,820 (2,06), 1,831 (1,96), 1,844 (1,39), 2,074 (3,75), 2,086 (6,76), 2,097 (6,56), 2,110 (3,53), 2,368 (0,55), 2,482 (1,65), 2,524 (4,66), 2,565 (2,75), 2,588 (2,68), 2,600 (4,31), 2,612 (2,90), 2,631 (1,42), 2,641 (1,91), 2,654 (1,08), 2,672 (0,46), 2,712 (0,64), 4,458 (4,22), 4,470 (8,12), 4,482 (4,10), 4,993 (3,18), 5,033 (15,85), 5,050 (16,00), 5,090 (3,22), 5,642 (0,42), 6,764 (0,71), 7,378 (5,76), 7,389 (5,97), 7,398 (6,17), 7,410 (6,32), 7,926 (6,28), 7,929 (6,34), 7,946 (6,01), 7,949 (5,82), 8,468 (6,23), 8,472 (6,05), 8,480 (6,31), 8,483 (5,78).

Intermediario 368

Ácido (5S)–2–[(3,5–Difluoropiridin–2–il)metil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico

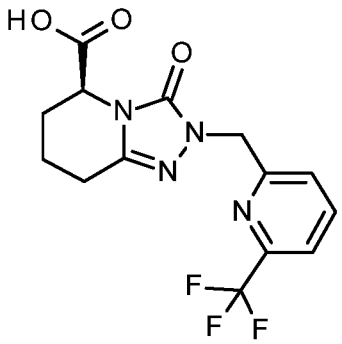


(5S)–2–[(3,5–difluoropiridin–2–il)metil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo (90,1 mg, 246 µmol) se disolvió en diclorometano (2,0 ml) y ácido trifluoroacético (380 µl, 4,9 mmol) se añadió a temperatura ambiente. Después de haber agitado la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche, el solvente se removió a presión reducida. Se obtuvieron 103 mg (90% de pureza, > 100% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 0,64 min; MS (ESIpos): m /z = 311 $[M+H]^+$

Intermediario 369

Ácido (5S)–3–Oxo–2–{[6–(trifluorometil)piridin–2–il]metil}–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico

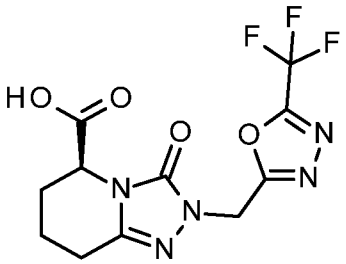


(5S)–3–oxo–2–{[6–(trifluorometil)piridin–2–il]metil}–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo (256 mg, 89% de pureza, 571 µmol) se disolvió en diclorometano (5,0 ml) y ácido trifluoroacético (880 µl, 11 mmol) se añadió a temperatura ambiente. Después de haber agitado la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche, el solvente se removió a presión reducida. Se obtuvieron 256 mg (85% de pureza, > 100% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,61 min; MS (ESIpos): m /z = 343 $[M+H]^+$

Intermediario 370

Ácido (5S)–3–Oxo–2–{[5–(trifluorometil)–1,3,4–oxadiazol–2–il]metil}–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico

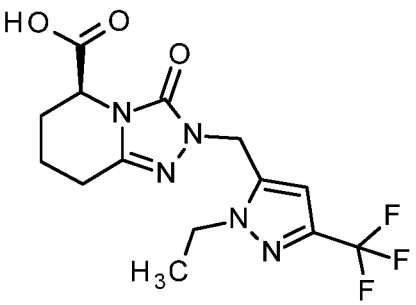


(5S)–3–oxo–2–{[5–(trifluorometil)–1,3,4–oxadiazol–2–il]metil}–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo (735 mg, 66% de pureza, 1,25 mmol) se disolvió en diclorometano (10 ml) y ácido trifluoroacético (1,9 ml, 25 mmol) se añadió a temperatura ambiente. Después de haber agitado la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 4 días, el solvente se removió a presión reducida. Se obtuvieron 415 mg (80% de pureza, 80% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 0,71 min; MS (ESIpos): m /z = 334 $[M+H]^+$

Intermediario 371

Ácido (5S)–2–{[1–Etil–3–(trifluorometil)–1H–pirazol–5–il]metil}–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico



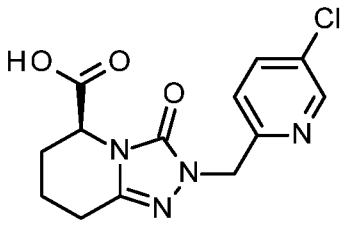
(5S)–2–{[1–etil–3–(trifluorometil)–1H–pirazol–5–il]metil}–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo (283 mg, 89% de pureza, 606 µmol) se disolvió en diclorometano (5,0 ml) y ácido trifluoroacético (930 µl, 12 mmol) se añadió a temperatura ambiente. Después de haber agitado la mezcla de reacción

a temperatura ambiente durante la noche, el solvente se removió a presión reducida. Se obtuvieron 400 mg (> 100% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,68 min; MS (ESIpos): m /z = 360 $[M+H]^+$

Intermediario 372

Ácido (5S)–2–[(5–cloropiridin–2–il)metil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico

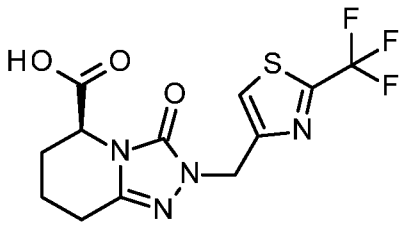


(5S)–2–[(5–cloropiridin–2–il)metil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo (450 mg, 1,23 mmol) se disolvió en diclorometano (10 ml) y ácido trifluoroacético (1,9 ml, 25 mmol) se añadió a temperatura ambiente. Después de haber agitado la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche, el solvente se removió a presión reducida. Se obtuvieron 380 mg (66% de pureza, 66% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,51 min; MS (ESIpos): m /z = 309 $[M+H]^+$

Intermediario 373

Ácido (5S)–3–Oxo–2–{[2–(trifluorometil)–1,3–tiazol–4–il]metil}–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico

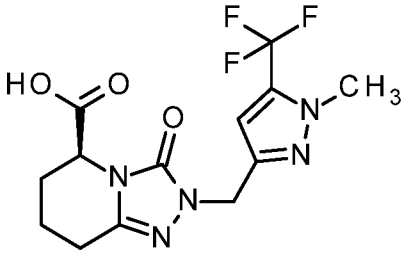


(5S)–3–oxo–2–{[2–(trifluorometil)–1,3–tiazol–4–il]metil}–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo (500 mg, 1,24 mmol) se disolvió en diclorometano (8,0 ml) y ácido trifluoroacético (1,9 ml, 25 mmol) se añadió a temperatura ambiente. Después de haber agitado la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche, el solvente se removió a presión reducida. Se obtuvieron 430 mg (73% de pureza, 73% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,62 min; MS (ESIpos): m /z = 349 $[M+H]^+$

Intermediario 374

Ácido (5S)–2–{[1–Metil–5–(trifluorometil)–1H–pirazol–3–il]metil}–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico



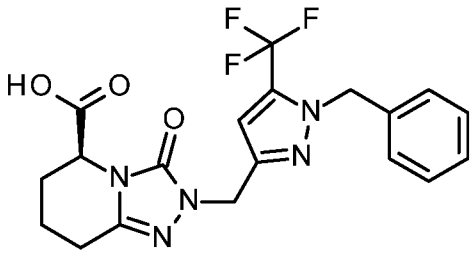
(5S)–2–{[1–metil–5–(trifluorometil)–1H–pirazol–3–il]metil}–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo (92,0 mg, 229 µmol) se disolvió en diclorometano (2,0 ml) y ácido trifluoroacético (350 µl, 4,6 mmol) se añadió a temperatura ambiente. Después de haber agitado la mezcla de reacción a temperatura ambiente

durante 72 horas, el solvente se removió a presión reducida. Se obtuvieron 79,0 mg (70% de pureza, 100% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,07 min; MS (ESIpos): m /z = 346 $[M+H]^+$

Intermediario 375

Ácido (5S)–2–{[1–bencil–5–(trifluorometil)–1H–pirazol–3–il]metil}–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico

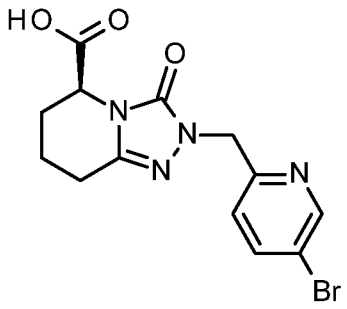


(5S)–2–{[1–bencil–5–(trifluorometil)–1H–pirazol–3–il]metil}–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo (781 mg, 75% de pureza, 1,23 mmol) se disolvió en diclorometano (10 ml) y ácido trifluoroacético (1,9 ml, 25 mmol) se añadió a temperatura ambiente. Después de haber agitado la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 72 horas, ácido trifluoroacético (1,0 ml, 12,4 mmol) se añadió otra vez y la mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 2 horas. El solvente luego se removió a presión reducida. Se obtuvieron 976 mg (70% de pureza, > 100% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 1,11 min; MS (ESIpos): m /z = 422 $[M+H]^+$

Intermediario 376

Ácido (5S)–2–[(5–Bromopiridin–2–il)metil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico



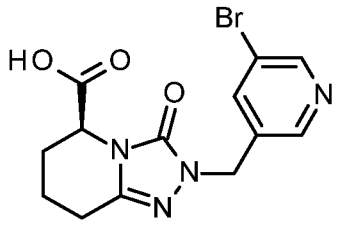
(5S)–2–[(5–bromopiridin–2–il)metil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo (580 mg, 1,42 mmol) se disolvió en diclorometano (91 µl) y ácido trifluoroacético (2,2 ml, 28 mmol) se añadió a temperatura ambiente. Después de haber agitado la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche, el solvente se removió a presión reducida. Se obtuvieron 1,01 g (> 100% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 0,90 min; MS (ESIpos): m /z = 353 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (1,03), 0,146 (1,10), 1,110 (0,61), 1,176 (0,61), 1,192 (0,61), 1,227 (0,49), 1,409 (2,10), 1,535 (2,52), 1,819 (2,50), 1,830 (2,38), 1,841 (2,08), 1,852 (2,01), 1,988 (0,79), 2,098 (6,34), 2,107 (6,48), 2,328 (1,12), 2,367 (0,79), 2,564 (3,17), 2,577 (3,13), 2,591 (2,47), 2,619 (2,64), 2,630 (4,34), 2,641 (2,94), 2,661 (1,68), 2,671 (2,99), 2,711 (0,82), 4,473 (4,15), 4,485 (8,00), 4,498 (4,10), 4,528 (0,72), 4,769 (4,73), 4,867 (2,29), 4,908 (15,70), 4,919 (16,00), 4,960 (2,43), 5,224 (0,98), 5,831 (1,91), 7,162 (8,61), 7,183 (9,17), 7,532 (0,89), 7,552 (0,98), 8,024 (5,67), 8,030 (5,78), 8,045 (5,62), 8,051 (5,67), 8,102 (0,70), 8,117 (0,65), 8,654 (7,14), 8,659 (7,02), 8,697 (0,63).

Intermediario 377

Ácido (5S)–2–[(5–Bromopiridin–3–il)metil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico



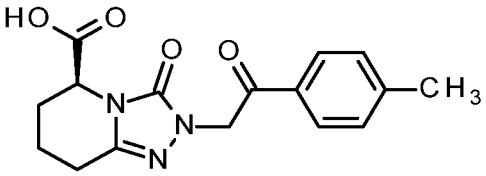
(5S)–2–[(5–bromopiridin–3–il)metil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo (146 mg, 357 µmol) se disolvió en diclorometano (2,9 ml) y ácido trifluoroacético (550 µl, 7,1 mmol) se añadió a temperatura ambiente. Después de haber agitado la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche, el solvente se removió a presión reducida. Se obtuvieron 199 mg (89% de pureza, > 100% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,52 min; MS (ESIpos): m /z = 353 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,008 (2,87), 0,008 (2,73), 1,111 (0,85), 1,226 (0,54), 1,244 (2,70), 1,260 (2,67), 1,274 (1,67), 1,391 (9,28), 1,509 (1,14), 1,522 (1,13), 1,535 (3,08), 1,815 (1,43), 1,825 (1,40), 1,836 (1,22), 1,847 (1,20), 2,093 (3,51), 2,100 (3,75), 2,109 (3,48), 2,121 (1,86), 2,328 (0,61), 2,524 (2,13), 2,568 (1,92), 2,581 (1,92), 2,595 (1,53), 2,627 (1,61), 2,639 (2,57), 2,650 (1,73), 2,670 (1,47), 2,679 (1,38), 2,692 (0,70), 4,479 (2,53), 4,491 (4,87), 4,503 (2,51), 4,893 (0,40), 4,934 (16,00), 4,974 (0,48), 5,839 (1,06), 7,703 (0,95), 7,893 (3,04), 7,897 (5,36), 7,903 (3,24), 7,919 (0,56), 8,465 (5,32), 8,469 (5,56), 8,643 (4,66), 8,649 (4,90), 9,090 (0,42).

Intermediario 378

Ácido (5S)–2–[2–(4–Metilfenil)–2–oxoetil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico



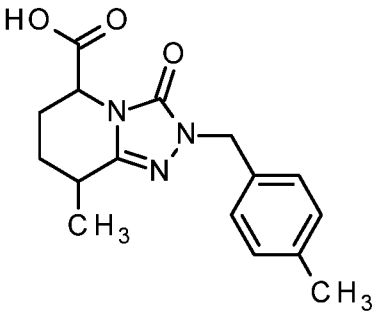
(5S)–2–[2–(4–metilfenil)–2–oxoetil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo (226 mg, 99% de pureza, 603 µmol) se disolvió en diclorometano (9,0 ml) y ácido trifluoroacético (930 µl, 12 mmol) se añadió a temperatura ambiente. Después de haber agitado la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche, el solvente se removió a presión reducida. Se obtuvieron 190 mg (100% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 0,86 min; MS (ESIpos): m /z = 316 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 0,008 (2,13), 1,110 (1,66), 1,419 (0,45), 1,535 (2,08), 1,566 (0,73), 1,577 (0,67), 1,828 (0,81), 1,861 (0,67), 1,988 (0,60), 2,098 (1,30), 2,109 (2,54), 2,121 (2,51), 2,328 (0,50), 2,366 (0,49), 2,398 (16,00), 2,580 (1,52), 2,594 (1,27), 2,607 (1,36), 2,621 (1,07), 2,635 (1,10), 2,647 (1,65), 2,658 (1,19), 2,687 (0,71), 2,710 (0,63), 4,466 (1,43), 4,480 (2,76), 4,491 (1,53), 5,221 (11,53), 7,359 (4,46), 7,380 (5,04), 7,912 (5,54), 7,933 (5,39).

Intermediario 379

Ácido (5RS,8RS)–8–Metil–2–(4–metilbencil)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (mezcla diastereomérica; 4 isómeros)



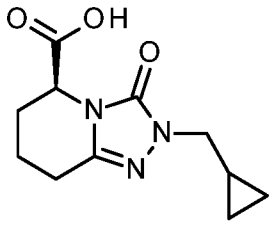
(5RS,8RS)–8–metil–2–(4–metilbencil)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo (mezcla diastereomérica; 4 isómeros) (39,5 mg, 111 µmol) se disolvió en diclorometano (2,0 ml) y ácido trifluoroacético (2,0 ml, 26 mmol) se añadió a temperatura ambiente. Después de haber agitado la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche, el solvente se removió a presión reducida. El residuo se mezcló con agua y diclorometano. La fase orgánica se removió y la fase acuosa se extrajo tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. Se obtuvieron 27,2 mg (82% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,33 min; MS (ESIpos): m /z = 302 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,008 (4,03), 0,008 (2,37), 0,854 (0,43), 1,162 (6,13), 1,179 (6,09), 1,194 (1,00), 1,200 (0,78), 1,210 (0,80), 1,235 (3,03), 1,259 (1,66), 1,298 (1,05), 1,878 (0,53), 1,888 (0,41), 1,900 (0,43), 2,074 (0,43), 2,110 (0,53), 2,141 (1,26), 2,148 (1,20), 2,245 (0,73), 2,271 (11,10), 2,327 (0,46), 2,518 (2,94), 2,523 (2,66), 2,669 (0,61), 2,674 (0,46), 2,685 (0,45), 2,700 (0,64), 2,709 (0,70), 2,716 (0,77), 2,731 (0,58), 4,471 (0,92), 4,478 (1,27), 4,487 (0,82), 4,492 (0,88), 4,739 (0,98), 4,778 (2,39), 4,825 (2,35), 4,864 (1,01), 5,754 (2,62), 7,105 (0,61), 7,127 (16,00), 7,145 (0,72).

Intermediario 380

Ácido (5S)–2–(Ciclopropilmetil)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico



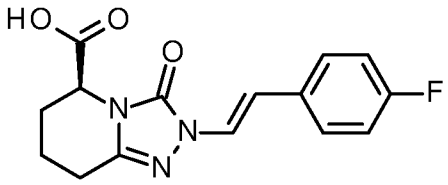
(5S)–2–(ciclopropilmetil)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo (174 mg, 593 µmol) se disolvió en diclorometano (6,0 ml) y ácido trifluoroacético (3,0 ml, 39 mmol) se añadió mientras se enfriaba con ice. Después de haber agitado la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche, el solvente se removió a presión reducida. Se obtuvieron 231 mg (> 100% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 0,73 min; MS (ESIpos): m /z = 238 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 0,008 (2,18), 0,262 (1,91), 0,274 (8,08), 0,285 (8,53), 0,297 (2,52), 0,313 (0,57), 0,427 (1,63), 0,438 (8,30), 0,442 (7,40), 0,458 (8,82), 0,475 (1,47), 0,488 (0,45), 1,034 (0,65), 1,039 (0,94), 1,051 (1,82), 1,059 (1,78), 1,071 (2,90), 1,083 (1,70), 1,088 (1,77), 1,101 (0,92), 1,111 (3,14), 1,403 (1,07), 1,493 (0,71), 1,513 (1,50), 1,527 (1,76), 1,540 (1,95), 1,550 (1,73), 1,564 (1,44), 1,578 (1,34), 1,590 (0,60), 1,806 (2,26), 1,817 (2,13), 1,828 (2,01), 1,839 (1,90), 1,852 (1,35), 2,060 (3,96), 2,072 (7,12), 2,083 (6,87), 2,097 (3,54), 2,105 (1,98), 2,558 (4,03), 2,572 (2,98), 2,585 (3,06), 2,599 (2,54), 2,628 (2,55), 2,639 (4,08), 2,651 (2,76), 2,670 (1,62), 2,681 (1,95), 2,693 (1,10), 3,482 (16,00), 3,499 (15,83), 4,377 (0,51), 4,409 (3,82), 4,422 (7,29), 4,434 (3,82), 11,357 (0,41).

Intermediario 381

Ácido (5S)–2–[(E)–2–(4–Fluorofenil)vinil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico



(5S)–2–[(E)–2–(4–fluorofenil)vinil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo (150 mg, 417 µmol) se disolvió en diclorometano (5,0 ml) y ácido trifluoroacético (500 µl, 6,5 mmol) se añadió a temperatura ambiente. Después de haber agitado la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche, el solvente se removió a presión reducida. Se obtuvieron 198 mg (> 100% de la teoría) del compuesto del título.

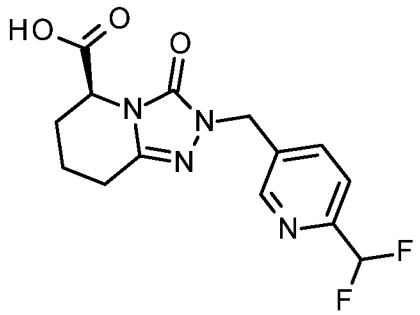
LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,37 min; MS (ESIpos): m /z = 304 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (0,58), –0,008 (5,47), 0,008 (4,55), 0,146 (0,64), 1,030 (0,46), 1,045 (0,49), 1,106 (2,56), 1,110 (3,05), 1,176 (0,43), 1,235 (0,52), 1,311 (2,50), 1,326 (2,02), 1,338 (2,38), 1,423 (1,31),

1,505 (0,82), 1,535 (12,52), 1,554 (1,92), 1,566 (1,80), 1,744 (0,46), 1,865 (2,23), 1,875 (2,20), 1,887 (1,98), 1,897 (1,86), 1,909 (1,40), 2,111 (3,66), 2,123 (6,38), 2,133 (6,11), 2,328 (1,16), 2,367 (1,25), 2,524 (3,18), 2,625 (1,16), 2,640 (1,50), 2,652 (1,25), 2,668 (4,21), 2,683 (2,81), 2,695 (2,90), 2,710 (3,30), 2,739 (2,38), 2,751 (3,97), 2,762 (2,63), 2,782 (1,28), 2,793 (1,83), 2,806 (0,95), 4,114 (3,30), 4,525 (5,50), 4,538 (9,65), 4,550 (5,16), 5,754 (1,40), 6,751 (8,85), 6,788 (9,83), 7,121 (7,97), 7,143 (16,00), 7,166 (8,61), 7,384 (11,48), 7,420 (10,23), 7,542 (8,09), 7,556 (9,16), 7,564 (8,52), 7,578 (7,27).

Intermediario 382

Ácido (5S)–2–{[6–(Difluorometil)piridin–3–il]metil}–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico

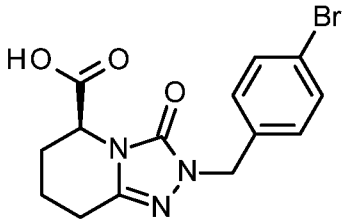


(5S)–2–{[6–(difluorometil)piridin–3–il]metil}–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo (200 mg, 86% de pureza, 452 µmol) se disolvió en diclorometano (4,5 ml) y ácido trifluoroacético (2,0 ml, 26 mmol) se añadió a temperatura ambiente. Después de haber agitado la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 3,5 horas, el solvente se removió a presión reducida. Se obtuvieron 615 mg (25% de pureza, > 100% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 0,87 min; MS (ESIpos): m /z = 325 $[M+H]^+$

Intermediario 383

Ácido (5S)–2–(4–Bromobencil)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico

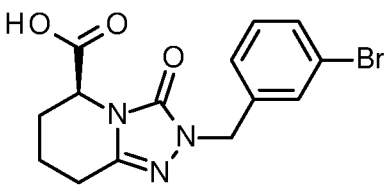


(5S)–2–(4–bromobencil)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo (201 mg, 74% de pureza, 365 µmol) se disolvió en diclorometano (3,7 ml) y ácido trifluoroacético (500 µl, 6,5 mmol) se añadió a temperatura ambiente. Después de haber agitado la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche, el solvente se removió a presión reducida. Se obtuvieron 268 mg (47% de pureza, 98% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,69 min; MS (ESIpos): m /z = 352 $[M+H]^+$

Intermediario 384

Ácido (5S)–2–(3–Bromobencil)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico

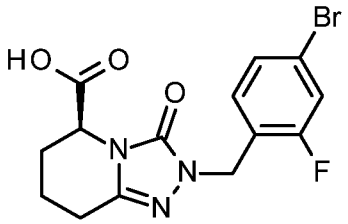


(5S)–2–(3–bromobencil)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo (256 mg, 590 µmol) se disolvió en diclorometano (4,5 ml) y ácido trifluoroacético (500 µl, 6,5 mmol) se añadió a temperatura ambiente. Después de haber agitado la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche, el solvente se removió a presión reducida. Se obtuvieron 346 mg (59% de pureza, 98% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,69 min; MS (ESIpos): m /z = 352 $[M+H]^+$

Intermediario 385

Ácido (5S)–2–(4–Bromo–2–fluorobencil)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico

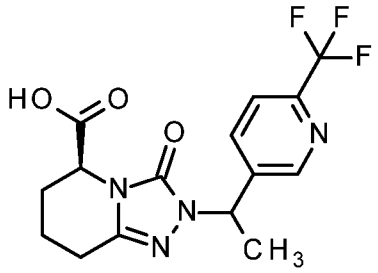


(5S)–2–(4–bromo–2–fluorobencil)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo (135 mg, 317 µmol) se disolvió en diclorometano (3,0 ml) y ácido trifluoroacético (300 µl, 3,9 mmol) se añadió a temperatura ambiente. Después de haber agitado la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche, el solvente se removió a presión reducida. Se obtuvieron 174 mg (> 100% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,31 min; MS (ESIpos): m /z = 370 $[M+H]^+$

Intermediario 386

Ácido (5S)–3–Oxo–2–{(1RS)–1–[6–(trifluorometil)piridin–3–il]etil}–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (isómero 1)

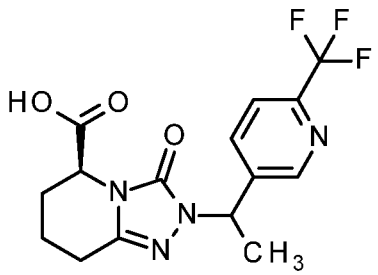


5S)–3–oxo–2–{(1RS)–1–[6–(trifluorometil)piridin–3–il]etil}–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo (isómero 1) (97,0 mg, 235 µmol) se disolvió en diclorometano (2,0 ml) y ácido trifluoroacético (200 µl, 2,6 mmol) se añadió a temperatura ambiente. Después de haber agitado la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche, el solvente se removió a presión reducida. Se obtuvieron 154 mg (> 100% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,21 min; MS (ESIpos): m /z = 357 $[M+H]^+$

Intermediario 387

Ácido (5S)–3–Oxo–2–{(1RS)–1–[6–(trifluorometil)piridin–3–il]etil}–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (isómero 2)

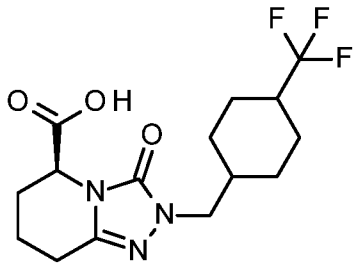


(5S)–3–oxo–2–{(1RS)–1–[6–(trifluorometil)piridin–3–il]etil}–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo (isómero 2) (86,0 mg, 209 µmol) se disolvió en diclorometano (2,0 ml) y ácido trifluoroacético (200 µl, 2,6 mmol) se añadió a temperatura ambiente. Después de haber agitado la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche, el solvente se removió a presión reducida. Se obtuvieron 133 mg (> 100% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,19 min; MS (ESIpos): m /z = 357 $[M+H]^+$

Intermediario 388

Ácido (5S)–3–Oxo–2–{[cis/trans–4–(trifluorometil)ciclohexil]metil}–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (mezcla diastereomérica; 2 isómeros)



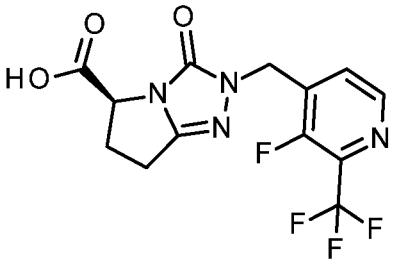
(5S)–3–oxo–2–{[cis/trans–4–(trifluorometil)ciclohexil]metil}–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo (mezcla diastereomérica, 2 isómeros) (112 mg, 264 µmol) se disolvió en diclorometano (5,0 ml) y ácido trifluoroacético (500 µl, 6,5 mmol) se añadió a temperatura ambiente. Después de haber agitado la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche, el solvente se removió a presión reducida. Se obtuvieron 153 mg (> 100% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,41 min; MS (ESIpos): m /z = 348 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,150 (1,53), –0,008 (16,00), 0,008 (13,04), 0,147 (1,83), 1,030 (2,72), 1,110 (9,48), 1,191 (2,96), 1,249 (3,95), 1,395 (3,01), 1,491 (10,32), 1,535 (8,54), 1,685 (3,56), 1,828 (5,53), 2,079 (9,98), 2,328 (2,17), 2,366 (1,78), 2,524 (6,22), 2,569 (4,20), 2,583 (3,11), 2,631 (5,33), 2,670 (3,90), 3,457 (4,64), 3,474 (4,79), 3,609 (5,04), 3,622 (5,68), 3,642 (4,54), 4,424 (8,54), 4,436 (8,69), 4,448 (4,00), 4,970 (3,75).

Intermediario 389

Ácido (5S)–2–{[3–Fluoro–2–(trifluorometil)piridin–4–il]metil}–3–oxo–2,5,6,7–tetrahidro–3H–pirrolo[2,1–c][1,2,4]triazol–5–carboxílico

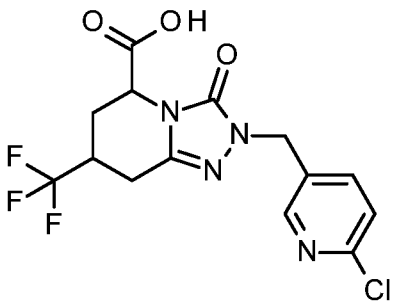


(5S)–2–{[3–fluoro–2–(trifluorometil)piridin–4–il]metil}–3–oxo–2,5,6,7–tetrahidro–3H–pirrolo[2,1–c][1,2,4]triazol–5–carboxilato de metilo (243 mg, 75% de pureza, 506 µmol) se cargó inicialmente en THF (2,5 ml) y agua (2,5 ml) e hidróxido de litio (60,6 mg, 2,53 mmol) se añadió. Después de agitar durante 90 min, la mezcla de reacción se mezcló a temperatura ambiente con ácido clorhídrico acuoso 1 N. El solvente se concentró y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. Se obtuvieron 264 mg (> 100% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,60 min; MS (ESIpos): m /z = 347 $[M+H]^+$

Intermediario 390

Ácido (5RS,7RS)–2–[(6–cloropiridin–3–il)metil]–3–oxo–7–(trifluorometil)–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (mezcla diastereomérica; 4 isómeros)



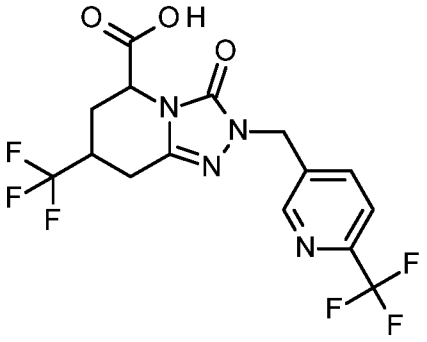
(5RS,7RS)–2–[(6–cloropiridin–3–il)metil]–3–oxo–7–(trifluorometil)–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de etilo (mezcla diastereomérica; 4 isómeros) (500 mg, 1,24 mmol) se cargó inicialmente en THF (10 ml) y etóxido de sodio (850 µl, 21% en etanol, 2,3 mmol) se añadió. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 15 min y durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió agua y la mezcla se acidificó con ácido clorhídrico acuoso 1 N. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo y la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se filtró y el filtrado se concentró. Se obtuvieron 479 mg (> 100% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,64 min; MS (ESIpos): m /z = 377 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,094 (0,28), 1,157 (2,06), 1,170 (1,54), 1,175 (4,26), 1,193 (2,09), 1,240 (0,19), 1,271 (0,24), 1,786 (0,19), 1,817 (0,21), 1,908 (2,01), 1,988 (7,50), 2,224 (0,42), 2,240 (0,55), 2,259 (1,12), 2,275 (1,16), 2,288 (1,30), 2,304 (1,30), 2,319 (2,92), 2,352 (1,02), 2,667 (0,88), 2,696 (3,39), 2,720 (3,41), 2,749 (0,95), 2,874 (0,20), 2,951 (0,48), 2,977 (2,16), 3,005 (1,87), 3,034 (0,37), 4,002 (0,61), 4,021 (1,81), 4,038 (1,78), 4,056 (0,60), 4,394 (0,20), 4,409 (0,23), 4,421 (0,22), 4,437 (0,19), 4,689 (2,91), 4,700 (2,65), 4,921 (1,26), 4,948 (16,00), 7,507 (4,76), 7,515 (0,69), 7,527 (5,86), 7,715 (3,26), 7,721 (3,37), 7,735 (3,05), 7,742 (3,13), 7,756 (0,28), 8,317 (4,42), 8,322 (4,42), 8,336 (0,48), 13,683 (0,28).

Intermediario 391

Ácido (5RS,7RS)–3–Oxo–7–(trifluorometil)–2–{[6–(trifluorometil)piridin–3–il]metil}–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (mezcla diastereomérica, 4 isómeros)



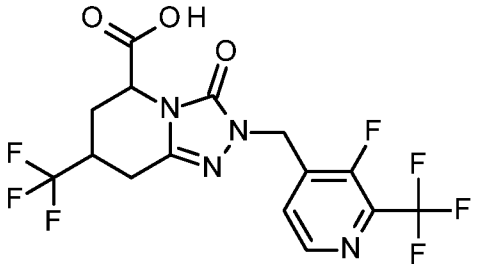
(5RS,7RS)–3–oxo–7–(trifluorometil)–2–{[6–(trifluorometil)piridin–3–il]metil}–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de etilo (mezcla diastereomérica; 4 isómeros) (480 mg, 1,10 mmol) se cargó inicialmente en THF (20 ml) y etóxido de sodio (760 µl, 21% en etanol, 2,0 mmol) se añadió. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 20 min y durante la noche a temperatura ambiente. Ice–agua se añadió y la mezcla se acidificó con ácido clorhídrico acuoso 1 N. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo y la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se filtró y el filtrado se concentró. Se obtuvieron 577 mg (88% de pureza, > 100% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,73 min; MS (ESIpos): m /z = 411 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,008 (0,57), 0,008 (0,56), 1,157 (4,39), 1,169 (1,76), 1,175 (9,00), 1,192 (4,46), 1,908 (1,38), 1,988 (16,00), 2,266 (0,42), 2,283 (0,44), 2,296 (0,49), 2,311 (0,46), 2,328 (1,28), 2,366 (0,50), 2,524 (0,59), 2,675 (0,40), 2,706 (1,29), 2,729 (1,28), 2,986 (0,84), 3,014 (0,71), 4,003 (1,29), 4,021 (3,80), 4,038 (3,75), 4,056 (1,23), 4,701 (0,89), 4,706 (1,09), 4,717 (0,99), 5,047 (0,49), 5,076 (5,23), 7,900 (0,82), 7,920 (2,75), 7,933 (1,79), 7,937 (1,59), 7,954 (0,60), 7,958 (0,60), 8,659 (1,66).

Intermediario 392

Ácido (5RS,7RS)–2–{[3–Fluoro–2–(trifluorometil)piridin–4–il]metil}–3–oxo–7–(trifluorometil)–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (mezcla diastereomérica; 4 isómeros)



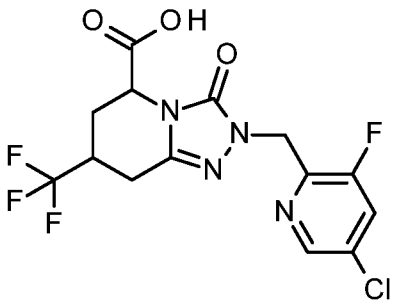
(5RS,7RS)–2–{[3–fluoro–2–(trifluorometil)piridin–4–il]metil}–3–oxo–7–(trifluorometil)–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de etilo (mezcla diastereomérica, 4 isómeros) (440 mg, 964 µmol) se cargó inicialmente en THF (5,0 ml) y agua (5,0 ml) e hidróxido de litio (69,3 mg, 2,89 mmol) se añadió. Después de agitar durante la noche, la mezcla de reacción se mezcló a temperatura ambiente con ácido clorhídrico acuoso 1 N. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo y la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se filtró y el filtrado se concentró. Se obtuvieron 372 mg (90% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,78 min; MS (ESIpos): m /z = 429 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (0,91), –0,008 (8,08), 0,008 (7,23), 0,146 (0,98), 1,106 (2,33), 1,110 (1,68), 1,157 (4,28), 1,175 (8,94), 1,193 (4,49), 1,236 (0,42), 1,839 (0,46), 1,908 (14,96), 1,988 (16,00), 2,239 (0,66), 2,254 (0,89), 2,273 (1,85), 2,289 (1,87), 2,303 (2,06), 2,319 (2,18), 2,337 (4,86), 2,367 (1,97), 2,523 (2,97), 2,670 (1,10), 2,689 (1,29), 2,718 (5,76), 2,742 (5,61), 2,770 (1,75), 2,800 (0,73), 2,896 (0,48), 2,974 (0,81), 2,999 (3,66), 3,027 (3,18), 3,055 (0,71), 3,077 (0,89), 4,003 (1,29), 4,021 (3,82), 4,038 (3,78), 4,056 (1,25), 4,417 (0,48), 4,432 (0,54), 4,444 (0,52), 4,459 (0,44), 4,717 (4,76), 4,728 (4,45), 5,085 (1,45), 5,098 (2,93), 5,126 (12,20), 5,136 (12,34), 5,177 (1,39), 5,754 (0,75), 7,583 (3,57), 7,595 (6,94), 7,608 (3,91), 7,631 (0,54), 7,644 (0,87), 7,658 (0,46), 8,562 (7,88), 8,574 (8,27), 8,589 (1,12), 13,733 (0,56).

Intermediario 393

Ácido (5RS,7RS)–2–[(5–cloro–3–fluoropiridin–2–il)metil]–3–oxo–7–(trifluorometil)–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (mezcla diastereomérica; 4 isómeros)

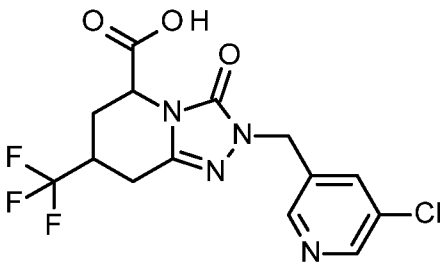


(5RS,7RS)–2–[(5–cloro–3–fluoropiridin–2–il)metil]–3–oxo–7–(trifluorometil)–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de etilo (mezcla diastereomérica, 4 isómeros) (133 mg, 315 µmol) se cargó inicialmente en THF (1,5 ml) y agua (1,5 ml) e hidróxido de litio (22,6 mg, 944 µmol) se añadió. Después de agitar durante la noche, la mezcla de reacción se mezcló a temperatura ambiente con ácido clorhídrico acuoso 1 N. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo y la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se filtró y el filtrado se concentró. Se obtuvieron 113 mg (91% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,26 min; MS (ESIpos): m /z = 395 $[M+H]^+$

Intermediario 394

Ácido (5RS,7RS)–2–[(5–cloropiridin–3–il)metil]–3–oxo–7–(trifluorometil)–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (mezcla diastereomérica; 4 isómeros)

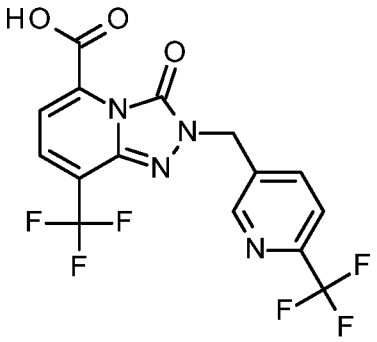


(5RS,7RS)–2–[(5–cloropiridin–3–il)metil]–3–oxo–7–(trifluorometil)–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de etilo (mezcla diastereomérica, 4 isómeros) (55,0 mg, 136 µmol) se cargó inicialmente en THF (1,0 ml) y agua (1,0 ml) e hidróxido de litio (9,76 mg, 408 µmol) se añadió. Después de agitar durante la noche, la mezcla de reacción se mezcló a temperatura ambiente con ácido clorhídrico acuoso 1 N. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo y la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se filtró y el filtrado se concentró. Se obtuvieron 71,7 mg (75% de pureza, > 100% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,64 min; MS (ESIpos): m /z = 377 $[M+H]^+$

Intermediario 395

Ácido 3–Oxo–8–(trifluorometil)–2–{[6–(trifluorometil)piridin–3–il]metil}–2,3–dihidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico

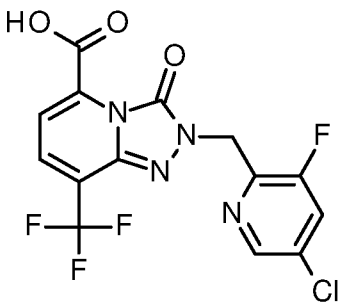


3–oxo–8–(trifluorometil)–2–{[6–(trifluorometil)piridin–3–il]metil}–2,3–dihidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de metilo (85,0 mg, 77% de pureza, 156 µmol) se cargó inicialmente en THF (1,0 ml) y agua (1,0 ml) e hidróxido de litio (7,46 mg, 311 µmol) se añadió. Después de agitar durante la noche, la mezcla de reacción se mezcló a temperatura ambiente con ácido clorhídrico acuoso 1 N. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo y la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se filtró y el filtrado se concentró. Se obtuvieron 113 mg (> 100% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 0,98 min; MS (ESIpos): m /z = 407 $[M+H]^+$

Intermediario 396

Ácido 2–[(5–cloro–3–fluoropiridin–2–il)metil]–3–oxo–8–(trifluorometil)–2,3–dihidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico

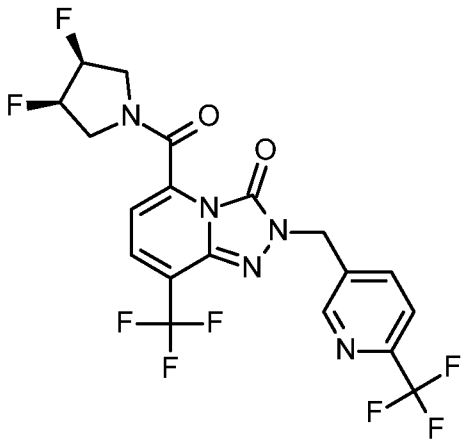


2–[(5–cloro–3–fluoropiridin–2–il)metil]–3–oxo–8–(trifluorometil)–2,3–dihidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de metilo (86,0 mg, 212 µmol) se cargó inicialmente en THF (1,0 ml) y agua (1,0 ml) e hidróxido de litio (10,2 mg, 425 µmol) se añadió. Después de agitar durante la noche, la mezcla de reacción se mezcló a temperatura ambiente con ácido clorhídrico acuoso 1 N. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo y la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se filtró y el filtrado se concentró. Se obtuvieron 85,4 mg (96% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,68 min; MS (ESIpos): m /z = 391 $[M+H]^+$

Intermediario 397

5–{[(3R,4S)–3,4–Difluoropirrolidin–1–il]carbonil}–8–(trifluorometil)–2–{[6–(trifluorometil)piridin–3–il]metil}[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona



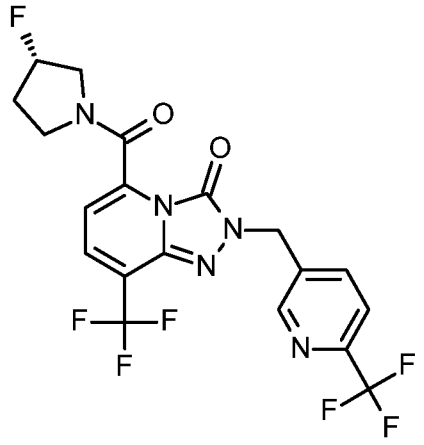
Ácido 3–Oxo–8–(trifluorometil)–2–{[6–(trifluorometil)piridin–3–il]metil}–2,3–dihidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (110 mg, 249 µmol) se cargó inicialmente en THF (3,0 ml) a temperatura ambiente. Posteriormente, HBTU (123 mg, 324 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (220 µl, 1,2 mmol) se añadieron. Después de agitar durante 5 min, el clorhidrato de (3R,4S)–3,4–difluoropirrolidina (42,9 mg, 299 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se mezcló con agua y acetato de etilo y la fase orgánica se removió. La fase orgánica se lavó con solución acuosa al 10% de ácido cítrico y solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio y se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: gradiente de diclorometano/metanol 1/0, 98/2). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 23,0 mg (87% de pureza, 16% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,71 min; MS (ESIpos): m /z = 496 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (0,99), –0,009 (8,81), 0,007 (7,55), 0,146 (0,99), 1,237 (0,90), 1,949 (0,36), 2,322 (1,80), 2,327 (2,52), 2,331 (1,80), 2,366 (0,63), 2,522 (5,30), 2,623 (0,36), 2,664 (2,16), 2,669 (2,88), 2,674 (2,25), 2,689 (16,00), 2,709 (0,90), 2,741 (0,27), 3,356 (1,08), 3,390 (0,63), 3,408 (0,54), 3,428 (0,45), 3,473 (0,45), 3,496 (0,45), 3,614 (0,45), 3,636 (0,45), 3,648 (0,45), 3,676 (0,54), 3,723 (0,45), 3,768 (0,27), 3,867 (0,36), 3,906 (0,63), 3,920 (0,54), 3,938 (0,36), 3,953 (0,36), 4,482 (0,27), 4,497 (0,27), 5,320 (1,62), 5,369 (0,27), 5,449 (0,27), 5,472 (0,27), 5,803 (0,27), 6,694 (0,27), 6,723 (0,36), 6,791 (0,36), 6,807 (0,36), 7,268 (0,45), 7,307 (0,81), 7,320 (0,36), 7,777 (0,63), 7,910 (1,08), 7,929 (1,53), 8,026 (0,81), 8,046 (0,63), 8,772 (0,99), 14,278 (0,27).

Intermediario 398

5–{[(3S)–3–Fluoropirrolidin–1–il]carbonil}–8–(trifluorometil)–2–{[6–(trifluorometil)piridin–3–il]metil}[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona

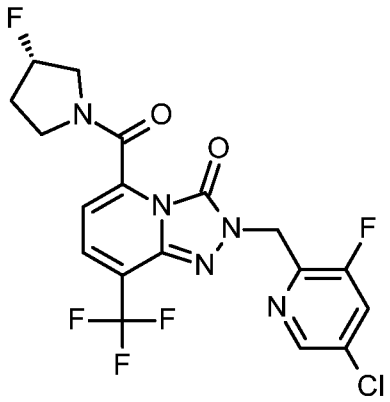


Ácido 3–Oxo–8–(trifluorometil)–2–{[6–(trifluorometil)piridin–3–il]metil}–2,3–dihidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (127 mg, 300 µmol) se cargó inicialmente en THF (5,0 ml) a temperatura ambiente. Posteriormente, HBTU (148 mg, 390 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (260 µl, 1,5 mmol) se añadieron. Después de agitar durante 5 min, clorhidrato de (3S)–3–fluoropirrolidina (45,2 mg, 360 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se mezcló con agua y acetato de etilo y la fase orgánica se removió. La fase orgánica se lavó con solución acuosa al 10% de ácido cítrico y solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio y se filtró y el filtrado se concentró. Se obtuvieron 167 mg (60% de pureza, 70% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,64 min; MS (ESIpos): m /z = 478 $[M+H]^+$

Intermediario 399

2–[(5–cloro–3–fluoropiridin–2–il)metil]–5–{[(3S)–3–fluoropirrolidin–1–il]carbonil}–8–(trifluorometil)[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona

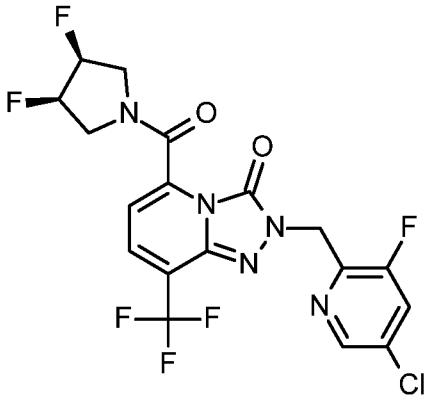


Ácido 2–[(5–cloro–3–fluoropiridin–2–il)metil]–3–oxo–8–(trifluorometil)–2,3–dihidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (42,0 mg, 100 µmol) se cargó inicialmente en THF (2,0 ml) a temperatura ambiente. Posteriormente, HBTU (49,3 mg, 130 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (87 µl, 500 µmol) se añadieron. Después de agitar durante 5 min, clorhidrato de (3S)–3–fluoropirrolidina (15,1 mg, 120 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se mezcló con agua y acetato de etilo y la fase orgánica se removió. La fase orgánica se lavó con solución acuosa al 10% de ácido cítrico y solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio y se filtró y el filtrado se concentró. Se obtuvieron 51,2 mg (62% de pureza, 69% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,65 min; MS (ESIpos): m /z = 462 $[M+H]^+$

Intermediario 400

2–[(5–cloro–3–fluoropiridin–2–il)metil]–5–{[(3R,4S)–3,4–difluoropirrolidin–1–il]carbonil}–8–(trifluorometil)[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona

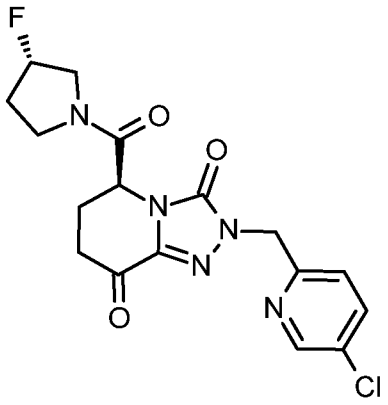


Ácido 2–[(5–cloro–3–fluoropiridin–2–il)metil]–3–oxo–8–(trifluorometil)–2,3–dihidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (42,0 mg, 100 µmol) se cargó inicialmente en THF (2,0 ml) a temperatura ambiente. Posteriormente, HBTU (49,3 mg, 130 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (87 µl, 500 µmol) se añadieron. Después de agitar durante 5 min, clorhidrato de (3R,4S)–3,4–difluoropirrolidina (17,2 mg, 120 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se mezcló con agua y acetato de etilo y la fase orgánica se removió. La fase orgánica se lavó con solución acuosa al 10% de ácido cítrico y solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio y se filtró y el filtrado se concentró. Se obtuvieron 95,2 mg (47% de pureza, 92% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,70 min; MS (ESIpos): m /z = 480 $[M+H]^+$

Intermediario 401

(5S)–2–[(5–cloropiridin–2–il)metil]–5–{[(3S)–3–fluoropirrolidin–1–il]carbonil}–6,7–dihidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3,8(2H,5H)–diona

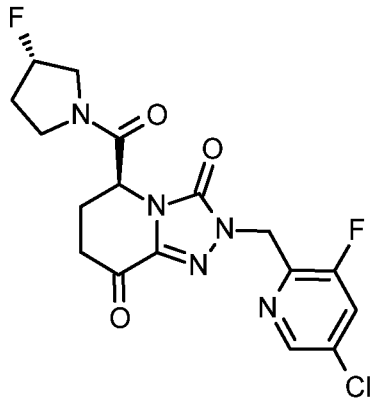


(5S,8RS)–2–[(5–cloropiridin–2–il)metil]–5–{[(3S)–3–fluoropirrolidin–1–il]carbonil}–8–hidroxi–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (mezcla diastereomérica; 2 isómeros) (39,0 mg, 92,6 µmol) se cargó inicialmente en diclorometano (940 µl) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C. Posteriormente, peryodinano de Dess–Martin (98,2 mg, 232 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 15 min y a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se mezcló con éter dietílico y una solución de tiosulfato de sodio (350 mg) en solución acuosa saturada de hidrógeno–carbonato de sodio. La fase orgánica se removió y la fase acuosa se extrajo con éter dietílico. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. Se obtuvieron 12,7 mg (90% de pureza, 31% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 0,86 min; MS (ESIpos): m /z = 394 $[M+H]^+$

Intermediario 402

(5S)–2–[(5–cloro–3–fluoropiridin–2–il)metil]–5–{[(3S)–3–fluoropirrolidin–1–il]carbonil}–6,7–dihidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3,8(2H,5H)–diona

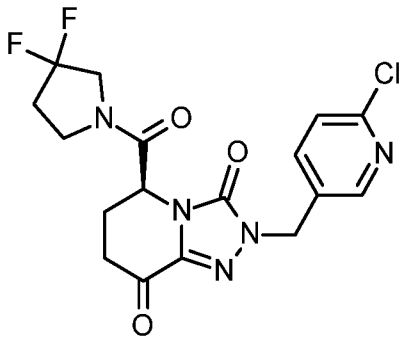


(5S,8RS)–2–[(5–cloro–3–fluoropiridin–2–il)metil]–5–{[(3S)–3–fluoropirrolidin–1–il]carbonil}–8–hidroxi–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (mezcla diastereomérica; 2 isómeros) (51,7 mg, 86% de pureza, 107 µmol) se cargó inicialmente en diclorometano (1,1 ml) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C. Posteriormente, peryodinano de Dess–Martin (114 mg, 269 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 15 min y a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se mezcló con éter dietílico y una solución de tiosulfato de sodio (350 mg) en solución acuosa saturada de hidrógeno–carbonato de sodio y se agitó. La fase orgánica se removió y la fase acuosa se extrajo con éter dietílico y tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. Se obtuvieron 25,8 mg (75% de pureza, 46% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 0,89 min; MS (ESIpos): m /z = 412 $[M+H]^+$

Intermediario 403

(5S)–2–[(6–cloropiridin–3–il)metil]–5–[(3,3–difluoropirrolidin–1–il)carbonil]–6,7–dihidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3,8(2H,5H)–diona

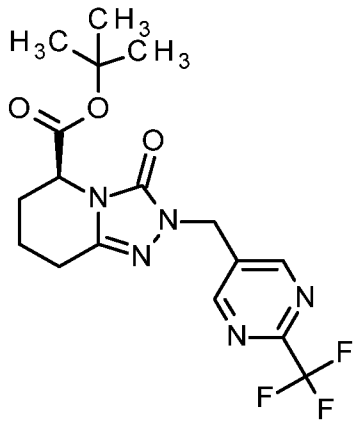


(5S,8RS)–2–[(6–cloropiridin–3–il)metil]–5–[(3,3–difluoropirrolidin–1–il)carbonil]–8–hidroxi–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (mezcla diastereomérica; 2 isómeros) (66,9 mg, 90% de pureza, 146 µmol) se disolvió en diclorometano (6,0 ml, 94 mmol) y óxido de manganeso (IV) (254 mg, 2,92 mmol) se añadió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La suspensión se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró a presión reducida. Se obtuvieron 47,3 mg (79% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,69 min; MS (ESIpos): m /z = 412 $[M+H]^+$

Intermediario 404

(5S)–3–oxo–2–{[2–(trifluorometil)pirimidin–5–il]metil}–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo

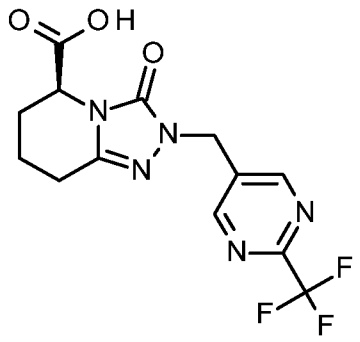


(5S)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo (16,2 mg, 67,8 µmol) se cargó inicialmente en acetonitrilo (1,0 ml). Carbonato de cesio (33,2 mg, 102 µmol) y 5–(clorometil)–2–(trifluorometil)pirimidina (14,0 mg, 71,2 µmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche, acetato de etilo se añadió a la mezcla de reacción. La fase orgánica se lavó con agua y solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio y se filtró y el filtrado se concentró. Se obtuvieron 22 mg (11% de pureza, 8% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,88 min; MS (ESIpos): m /z = 400 $[M+H]^+$

Intermediario 405

Ácido (5S)–3–Oxo–2–{[2–(trifluorometil)pirimidin–5–il]metil}–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico

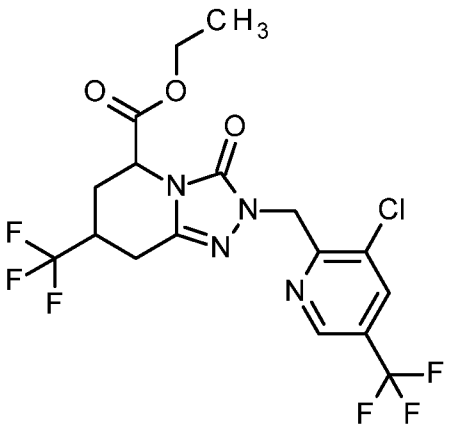


(5S)–3–oxo–2–{[2–(trifluorometil)pirimidin–5–il]metil}–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo (22,0 mg, 11% de pureza, 6 µmol) se disolvió en 1,4–dioxano (200 µl) y ácido clorhídrico disuelto en 1,4–dioxano (140 µl, 4,0 M, 550 µmol) se añadió. Después de haber agitado la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche, el solvente se removió a presión reducida. Se obtuvieron 22 mg (11% de pureza, > 100% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 0,98 min; MS (ESIpos): m /z = 344 $[M+H]^+$

Intermediario 406

(5RS,7RS)–2–{[3–cloro–5–(trifluorometil)piridin–2–il]metil}–3–oxo–7–(trifluorometil)–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de etilo (mezcla diastereomérica; 4 isómeros)

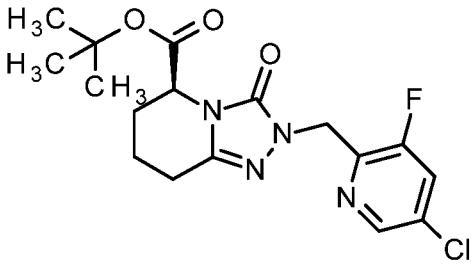


(5S,7R)–3–oxo–7–(trifluorometil)–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de etilo (mezcla diastereomérica, 4 isómeros) (500 mg, 1,79 mmol) se cargó inicialmente en acetonitrilo (16 ml). Carbonato de cesio (1,46 g, 4,48 mmol) y 3–cloro–2–(clorometil)–5–(trifluorometil)piridina (432 mg, 1,88 mmol) se añadieron posteriormente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas y luego se añadieron agua y acetato de etilo. La fase orgánica se removió y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. Se obtuvieron 859 mg (96% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,99 min; MS (ESIpos): m /z = 473 $[M+H]^+$

Intermediario 407

(5S)–2–[(5–cloro–3–fluoropiridin–2–il)metil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo

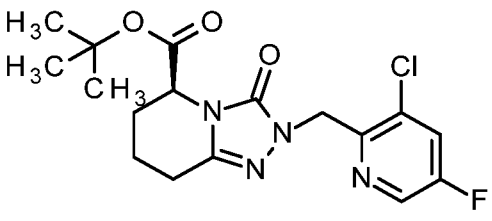


(5S)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo (500 mg, 2,09 mmol) se cargó inicialmente en acetonitrilo (15 ml). Carbonato de cesio (1,36 g, 4,18 mmol) y 5–cloro–2–(clorometil)–3–fluoropiridina (395 mg, 2,19 mmol) se añadieron posteriormente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas y luego se añadieron agua y acetato de etilo. La fase orgánica se removió y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. Se obtuvieron 793 mg (99% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,86 min; MS (ESIpos): m /z = 383 $[M+H]^+$

Intermediario 408

(5S)–2–[(3–cloro–5–fluoropiridin–2–il)metil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo

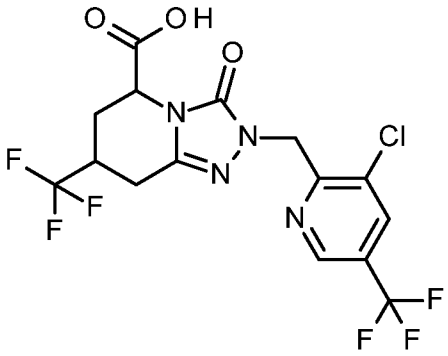


(5S)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo (452 mg, 1,89 mmol) se cargó inicialmente en acetonitrilo (41 ml). Carbonato de cesio (1,54 g, 4,72 mmol) y 3–cloro–2–(clorometil)–5–fluoropiridina (476 mg, 2,65 mmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar durante la noche, la mezcla de reacción se mezcló a temperatura ambiente con agua y acetato de etilo. La fase orgánica se removió y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. Se obtuvieron 842 mg (78% de pureza, 91% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,66 min; MS (ESIpos): m /z = 383 $[M+H]^+$

Intermediario 409

Ácido (5RS,7RS)–2–{[3–cloro–5–(trifluorometil)piridin–2–il]metil}–3–oxo–7–(trifluorometil)–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (mezcla diastereomérica; 4 isómeros)

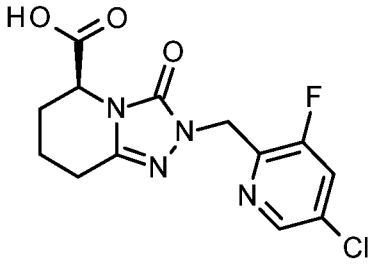


(5RS,7RS)–2–{[3–cloro–5–(trifluorometil)piridin–2–il]metil}–3–oxo–7–(trifluorometil)–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de etilo (mezcla diastereomérica, 4 isómeros) (859 mg, 1,82 mmol) se cargó inicialmente en THF (21 ml) y solución de etóxido de sodio (1,09 g, 3,36 mmol, 21% en peso) se añadió. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 20 min y durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se mezcló con agua, ácido clorhídrico acuoso 1 N y acetato de etilo. La fase orgánica se removió y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. Se obtuvieron 846 mg (> 100% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,50 min; MS (ESIpos): m /z = 445 $[M+H]^+$

Intermediario 410

Ácido (5S)–2–[(5–cloro–3–fluoropiridin–2–il)metil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico

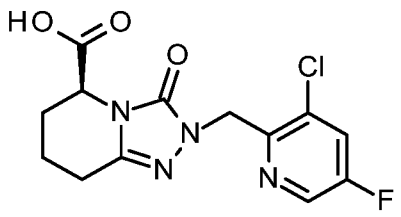


(5S)–2–[(5–cloro–3–fluoropiridin–2–il)metil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo (793 mg, 2,07 mmol) se disolvió en diclorometano (15 ml) y ácido trifluoroacético (3,2 ml, 41 mmol) se añadió a temperatura ambiente. Después de haber agitado la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche, ácido trifluoroacético (0,64 ml, 8,2 mmol) se añadió otra vez y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante otras 1,5 horas. El solvente se removió a presión reducida. Se obtuvieron 676 mg (89% de pureza, 89% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,56 min; MS (ESIpos): m /z = 327 $[M+H]^+$

Intermediario 411

Ácido (5S)–2–[(3–cloro–5–fluoropiridin–2–il)metil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico

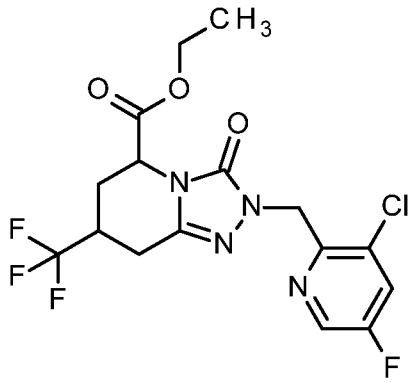


(5S)–2–[(3–cloro–5–fluoropiridin–2–il)metil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo (842 mg, 2,20 mmol) se disolvió en diclorometano (14,1 ml) y ácido trifluoroacético (3,4 ml, 44 mmol) se añadió a temperatura ambiente. Después de haber agitado la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche, el solvente se removió a presión reducida. Se obtuvieron 1,45 g (58% de pureza, 117% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,53 min; MS (ESIpos): m /z = 327 $[M+H]^+$

Intermediario 412

(5RS,7RS)–2–[(3–cloro–5–fluoropiridin–2–il)metil]–3–oxo–7–(trifluorometil)–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de etilo (mezcla diastereomérica; 4 isómeros)



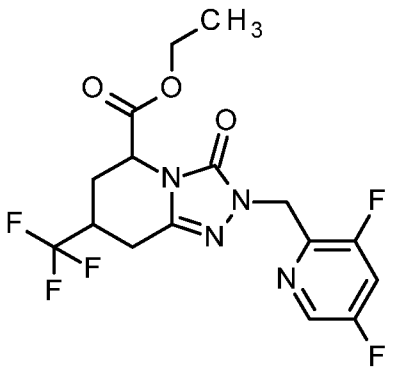
(5RS,7RS)–3–oxo–7–(trifluorometil)–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de etilo (mezcla diastereomérica, 4 isómeros) (300 mg, 1,07 mmol) se cargó inicialmente en acetonitrilo (10 ml). Carbonato de cesio (700 mg, 2,15 mmol) y clorhidrato de 3–cloro–2–(clorometil)–5–fluoropiridina (254 mg, 96% de pureza, 1,13 mmol) se añadieron posteriormente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Más clorhidrato de 3–cloro–2–(clorometil)–5–fluoropiridina (254 mg, 96% de pureza, 1,13 mmol) luego se añadió y se calentó a 60 °C durante la noche. A la mezcla de reacción, agua y acetato de etilo se añadieron y la fase orgánica se separó. La fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_18, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 348 mg (75% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,67 min; MS (ESIpos): m /z = 423 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,187 (1,01), 1,199 (7,45), 1,204 (2,57), 1,216 (16,00), 1,234 (7,55), 1,769 (0,74), 1,799 (1,54), 1,830 (1,61), 1,860 (0,83), 2,073 (0,42), 2,482 (0,94), 2,521 (0,84), 2,716 (1,04), 2,746 (1,26), 2,756 (1,70), 2,786 (1,98), 2,867 (1,23), 2,873 (1,39), 2,877 (1,27), 2,902 (0,68), 2,907 (0,77), 2,913 (0,75), 3,056 (0,40), 3,069 (0,55), 3,077 (0,63), 3,087 (0,58), 3,098 (0,57), 4,145 (0,51), 4,154 (1,19), 4,159 (1,36), 4,171 (3,77), 4,177 (3,81), 4,189 (3,90), 4,195 (3,66), 4,207 (1,35), 4,213 (1,28), 4,222 (0,43), 4,525 (1,71), 4,539 (1,98), 4,553 (1,89), 4,567 (1,64), 4,982 (1,78), 5,021 (4,32), 5,069 (5,20), 5,109 (1,75), 8,118 (2,64), 8,124 (2,83), 8,139 (2,69), 8,145 (2,80), 8,543 (0,91), 8,548 (5,70), 8,555 (5,07).

Intermediario 413

(5RS,7RS)–2–[(3,5–difluoropiridin–2–il)metil]–3–oxo–7–(trifluorometil)–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de etilo (mezcla diastereomérica; 4 isómeros)

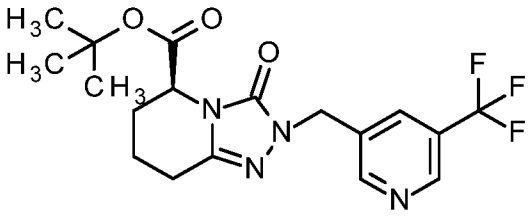


(5RS,7RS)–3–oxo–7–(trifluorometil)–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de etilo (mezcla diastereomérica, 4 isómeros) (600 mg, 2,15 mmol) se cargó inicialmente en acetonitrilo (10 ml). Carbonato de cesio (1,75 g, 5,37 mmol) y 2–(clorometil)–3,5–difluoropiridina (387 mg, 2,36 mmol) se añadieron posteriormente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego a 60 °C durante la noche. Más 2–(clorometil)–3,5–difluoropiridina (100 mg, 0,61 mmol) luego se añadió y la mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 1 hora y luego a temperatura ambiente durante 48 horas. A la mezcla de reacción, agua y acetato de etilo se añadieron y la fase orgánica se separó. La fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. Se obtuvieron 734 mg (79% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,82 min; MS (ESIpos): m /z = 407 $[M+H]^+$

Intermediario 414

(5S)–3–oxo–2–{[5–(trifluorometil)piridin–3–il]metil}–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo

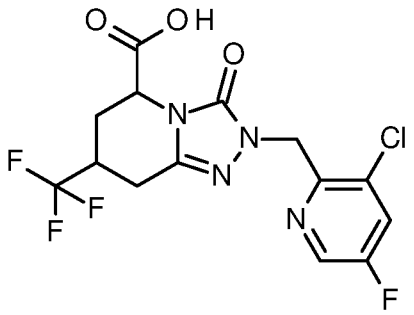


(5S)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo (154 mg, 645 µmol) se disolvió en acetonitrilo (14 ml). Carbonato de cesio (525 mg, 1,61 mmol) y 3–(clorometil)–5–(trifluorometil)piridina (164 mg, 838 µmol) se añadieron y se agitó a 50 °C durante 5 horas y a temperatura ambiente durante la noche. La mayor parte del solvente se removió a presión reducida y agua y acetato de etilo se añadieron y la fase orgánica se separó. La fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_18, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 26,4 mg (83% de pureza, 9% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,72 min; MS (ESIpos): m /z = 399 $[M+H]^+$

Intermediario 415

Ácido (5RS,7RS)–2–[(3–cloro–5–fluoropiridin–2–il)metil]–3–oxo–7–(trifluorometil)–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (mezcla diastereomérica; 4 isómeros)

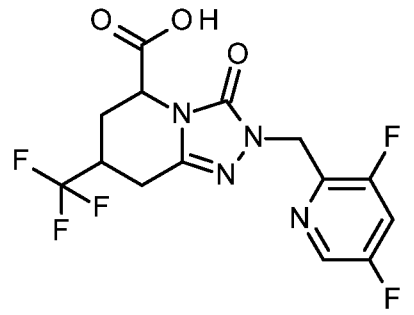


(5RS,7RS)–2–[(3–cloro–5–fluoropiridin–2–il)metil]–3–oxo–7–(trifluorometil)–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de etilo (mezcla diastereomérica, 4 isómeros) (348 mg, 824 µmol) se cargó inicialmente en THF (10 ml) y solución de etóxido de sodio (494 mg, 1,52 mmol, 21% en peso en etanol) se añadió. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se mezcló con agua, ácido clorhídrico acuoso 1 N y acetato de etilo. La fase orgánica se removió y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. Se obtuvieron 289 mg (87% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,14 min; MS (ESIpos): m /z = 395 $[M+H]^+$

Intermediario 416

Ácido (5RS,7RS)–2–[(3,5–Difluoropiridin–2–il)metil]–3–oxo–7–(trifluorometil)–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (mezcla diastereomérica; 4 isómeros)



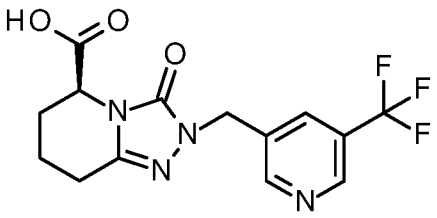
Etil–(5RS,7RS)–2–[(3,5–difluoropiridin–2–il)metil]–3–oxo–7–(trifluorometil)–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo (mezcla diastereomérica, 4 isómeros) (734 mg, 93% de pureza, 1,69 mmol) se cargó inicialmente en THF (20 ml) y solución de etóxido de sodio (1,01 g, 3,12 mmol, 21% en peso en etanol) se añadió. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 20 min y luego a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se mezcló con agua, ácido clorhídrico acuoso 1 N y acetato de etilo. La fase orgánica se removió y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. Se obtuvieron 213 mg (32% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,04 min; MS (ESIpos): m /z = 379 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,309 (1,32), 1,324 (2,78), 1,341 (1,44), 1,774 (0,56), 1,804 (0,56), 2,064 (0,56), 2,072 (0,41), 2,096 (0,40), 2,169 (0,58), 2,224 (1,06), 2,240 (1,22), 2,259 (2,88), 2,275 (3,39), 2,301 (9,72), 2,332 (2,28), 2,455 (0,76), 2,636 (2,41), 2,666 (8,01), 2,701 (8,02), 2,743 (1,91), 2,785 (0,63), 2,849 (0,55), 2,949 (5,55), 2,979 (4,61), 3,848 (0,90), 4,073 (0,62), 4,090 (1,31), 4,108 (1,11), 4,113 (1,20), 4,391 (0,55), 4,405 (0,62), 4,418 (0,62), 4,433 (0,53), 4,665 (5,53), 4,671 (7,00), 4,680 (5,72), 4,685 (5,62), 4,836 (0,65), 4,857 (0,88), 4,874 (0,78), 4,898 (1,52), 4,964 (3,41), 4,998 (11,30), 5,030 (10,17), 5,066 (2,90), 7,468 (0,68), 7,495 (0,65), 7,937 (3,94), 7,943 (4,33), 7,962 (6,26), 7,966 (6,71), 7,984 (4,12), 7,990 (4,32), 8,051 (1,42), 8,420 (0,48), 8,468 (14,61), 8,473 (16,00), 13,619 (0,72).

Intermediario 417

Ácido (5S)–3–Oxo–2–{[5–(trifluorometil)piridin–3–il]metil}–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico

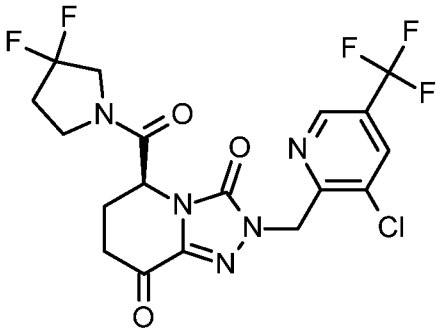


(5S)–3–oxo–2–{[5–(trifluorometil)piridin–3–il]metil}–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de ter–butilo (1,13 g, 2,83 mmol) se disolvió en diclorometano (180 µl) y ácido trifluoroacético (4,4 ml, 57 mmol) se añadió a temperatura ambiente. Después de haber agitado la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche, el solvente se removió a presión reducida. Se obtuvieron 980 mg (101% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,01 min; MS (ESIpos): m /z = 343 $[M+H]^+$

Intermediario 418

(5S)–2–{[3–cloro–5–(trifluorometil)piridin–2–il]metil}–5–[(3,3–difluoropirrolidin–1–il)carbonil]–6,7–dihidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3,8(2H,5H)–diona

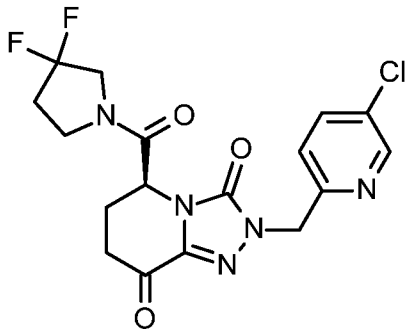


(5S,8RS)–2–{[3–cloro–5–(trifluorometil)piridin–2–il]metil}–5–[(3,3–difluoropirrolidin–1–il)carbonil]–8–hidroxi–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (mezcla diastereomérica; 2 isómeros) (58,0 mg, 120 µmol) se disolvió en diclorometano (10 ml) y óxido de manganeso (IV) (209 mg, 2,41 mmol) se añadió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La suspensión se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró a presión reducida. Se obtuvieron 49,4 mg (86% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,55 min; MS (ESIpos): m /z = 480 $[M+H]^+$

Intermediario 419

(5S)–2–[(5–cloropiridin–2–il)metil]–5–[(3,3–difluoropirrolidin–1–il)carbonil]–6,7–dihidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3,8(2H,5H)–diona

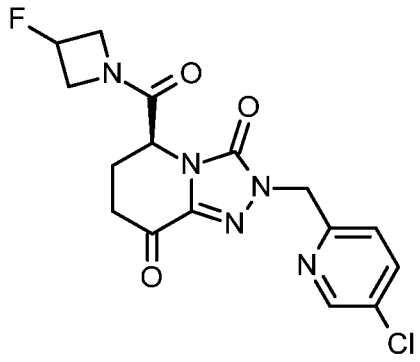


(5S,8RS)–2–[(5–cloropiridin–2–il)metil]–5–[(3,3–difluoropirrolidin–1–il)carbonil]–8–hidroxi–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (mezcla diastereomérica; 2 isómeros) (103 mg, 85% de pureza, 211 µmol) se disolvió en diclorometano (8,7 ml) y óxido de manganeso (IV) (366 mg, 4,21 mmol) se añadió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La suspensión se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró a presión reducida. Se obtuvieron 79,4 mg (88% de pureza, 81% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,25 min; MS (ESIpos): m /z = 412 $[M+H]^+$

Intermediario 420

(5S)–2–[(5–cloropiridin–2–il)metil]–5–[(3–fluoroazetidin–1–il)carbonil]–6,7–dihidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3,8(2H,5H)–diona

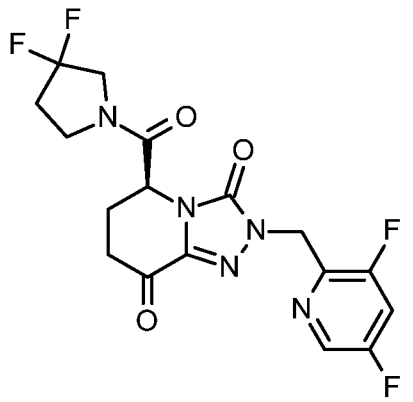


(5S,8RS)–2–[(5–cloropiridin–2–il)metil]–5–[(3–fluoroazetidin–1–il)carbonil]–8–hidroxi–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (mezcla diastereomérica; 2 isómeros) (48,1 mg, 86% de pureza, 108 µmol) se disolvió en diclorometano (800 µl) y óxido de manganeso (IV) (188 mg, 2,17 mmol) se añadió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La suspensión se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró a presión reducida. Se obtuvieron 37,1 mg (63% de pureza, 57% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 0,83 min; MS (ESIpos): m /z = 380 $[M+H]^+$

Intermediario 421

(5S)–2–[(3,5–Difluoropiridin–2–il)metil]–5–[(3,3–difluoropirrolidin–1–il)carbonil]–6,7–dihidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3,8(2H,5H)–diona

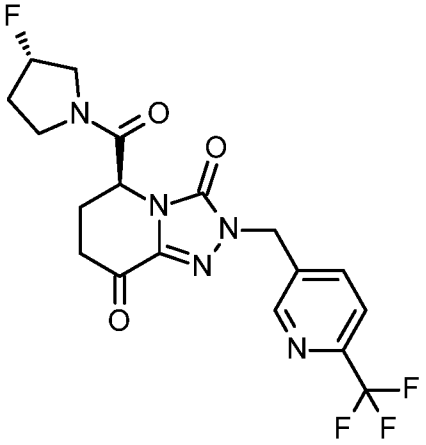


(5S,8RS)–2–[(3,5–Difluoropiridin–2–il)metil]–5–[(3,3–difluoropirrolidin–1–il)carbonil]–8–hidroxi–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (mezcla diastereomérica; 2 isómeros) (112 mg, 270 µmol) se disolvió en diclorometano (10 ml) y óxido de manganeso (IV) (469 mg, 5,39 mmol) se añadió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La suspensión se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró a presión reducida. Se obtuvieron 61,3 mg (55% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,64 min; MS (ESIpos): m /z = 414 $[M+H]^+$

Intermediario 422

(5S)–5–{[(3S)–3–Fluoropirrolidin–1–il]carbonil}–2–{[6–(trifluorometil)piridin–3–il]metil}–6,7–dihidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3,8(2H,5H)–diona (isómero 1)



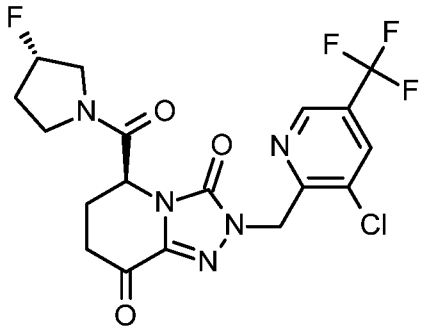
(5S,8RS)–5–{[(3S)–3–Fluoropirrolidin–1–il]carbonil}–8–hidroxi–2–{[6–(trifluorometil)piridin–3–il]metil}–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (mezcla diastereomérica; 2 isómeros) (30,0 mg, 69,9 µmol) se cargó inicialmente en diclorometano (180 µl) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C. Posteriormente, peryodinano de Dess–Martin (35,6 mg, 83,8 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 15 min y a temperatura ambiente durante 2 horas. peryodinano de Dess–Martin (35,6 mg, 83,8 µmol) se añadió otra vez y la mezcla se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se mezcló con éter dietílico y una solución de tiosulfato de sodio en solución acuosa saturada de hidrógeno–carbonato de sodio hasta que las dos fases fueran homogéneas. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: (gradiente de acetonitrilo/agua con 0,1% de ácido fórmico). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 1,60 mg (5% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,28 min; MS (ESIpos): m /z = 428 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,150 (1,86), –0,044 (0,28), –0,035 (0,39), –0,033 (0,39), –0,029 (0,51), –0,027 (0,51), –0,024 (0,56), –0,022 (0,85), –0,020 (1,01), –0,016 (1,69), –0,009 (16,00), 0,007 (14,08), 0,013 (2,08), 0,015 (1,18), 0,018 (0,85), 0,020 (0,56), 0,023 (0,56), 0,025 (0,45), 0,029 (0,34), 0,146 (1,75), 2,113 (0,34), 2,135 (0,34), 2,151 (0,39), 2,193 (0,28), 2,238 (0,45), 2,266 (0,56), 2,292 (0,39), 2,323 (1,35), 2,327 (1,86), 2,331 (1,46), 2,366 (2,37), 2,396 (0,45), 2,424 (0,23), 2,431 (0,28), 2,453 (0,34), 2,523 (4,73), 2,525 (3,66), 2,558 (1,58), 2,612 (0,68), 2,622 (0,62), 2,646 (0,28), 2,664 (1,46), 2,669 (1,80), 2,674 (1,35), 2,709 (2,08), 3,364 (0,56), 3,391 (0,34), 3,400 (0,34), 3,418 (0,28), 3,435 (0,34), 3,507 (0,28), 3,534 (0,34), 3,544 (0,34), 3,651 (0,62), 3,673 (0,56), 3,681 (0,68), 3,702 (0,51), 3,711 (0,56), 3,749 (0,34), 3,792 (0,23), 3,815 (0,34), 3,841 (0,68), 3,889 (0,39), 3,919 (0,39), 3,948 (0,34), 5,029 (0,68), 5,068 (0,45), 5,081 (0,85), 5,185 (0,51), 5,224 (2,14), 5,239 (1,52), 5,245 (1,86), 5,285 (0,73), 5,417 (0,51), 5,541 (0,28), 7,928 (0,96), 7,948 (2,93), 7,965 (1,52), 7,987 (0,51), 8,535 (0,45), 8,699 (1,75).

Intermediario 423

(5S)–2–{[3–cloro–5–(trifluorometil)piridin–2–il]metil}–5–{[(3S)–3–fluoropirrolidin–1–il]carbonil}–6,7–dihidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3,8(2H,5H)–diona



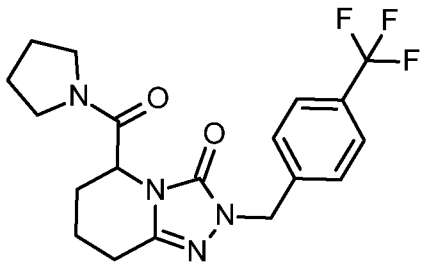
(5S,8SR)–2–{[3–cloro–5–(trifluorometil)piridin–2–il]metil}–5–{[(3S)–3–fluoropirrolidin–1–il]carbonil}–8–hidroxi–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (mezcla diastereomérica; 2 isómeros) (93,0 mg, 201 µmol) se disolvió en diclorometano (2,0 ml) y óxido de manganeso (IV) (349 mg, 4,01 mmol) se añadió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La suspensión se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró a presión reducida. Se obtuvieron 75,5 mg (82% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,39 min; MS (ESIpos): m /z = 462 $[M+H]^+$

Ejemplos de trabajo:

Ejemplo 1

(5RS)–5–(Pirrolidin–1–ilcarbonil)–2–[4–(trifluorometil)bencil]–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (racemato)



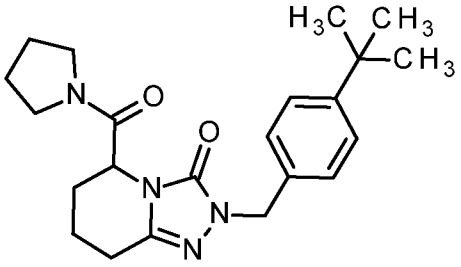
(5RS)–5–(Pirrolidin–1–ilcarbonil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (racemato) (70,0 mg, 296 µmol) se disolvió en 5,0 ml de acetonitrilo, luego carbonato de cesio (145 mg, 444 µmol) y 1–(bromometil)–4–(trifluorometil)benceno (85,0 mg, 356 µmol) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Para la elaboración, la mezcla se agitó con 1 ml de agua y se separó por HPLC preparativa (GromSil 120 ODS–4HE, 250 x 30 mm 10 µm. Tasa de flujo: 50 ml/min. Gradiente (A = agua + 0,1% de ácido fórmico, B = acetonitrilo): 0 min 0% de B, 6 min 10% de B, 27 min 95% de B, 38 min 95 % de B, 40 min 0% de B. Tiempo de corrida por separación 40 min. Detección: 210 nm). Las fracciones de producto se combinaron, se concentraron y se liofilizaron. En esta forma, se obtuvieron 92 mg (79% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,52 min; MS (ESIpos): m /z = 395 $[M+H]^+$

1H–RMN (400 MHz, DMSO–d6): δ [ppm] = 1,61 – 1,84 (m, 4H), 1,86 – 2,11 (m, 4H), 2,45– 2,68 (m, 2H, parcialmente cubierto por señal de solvente), 3,21 – 3,41 (m, 2H, parcialmente superpuesto por señal de agua), 3,47 (dt, 1H), 3,62 (dt, 1H), 4,75 (dd, 1H), 4,92 (s, 2H), 7,41 – 7,47 (m, 2H), 7,68 – 7,74 (m, 2H).

Ejemplo 2

(5RS)–2–(4–ter–Butilbencil)–5–(pirrolidin–1–ilcarbonil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (racemato)



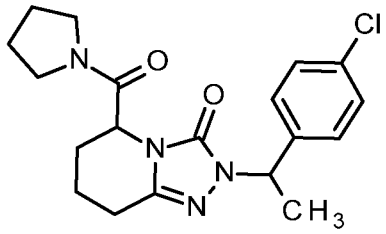
(5RS)–5–(Pirrolidin–1–ilcarbonil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (racemato) (50,0 mg, 212 µmol) se disolvió en 3,0 ml de acetonitrilo, luego carbonato de cesio (103 mg, 317 µmol) y 1–(bromometil)–4–ter–butilbenceno (47 µl, 250 µmol) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Para la elaboración, la mezcla se agitó con 1 ml de agua y se separó por HPLC preparativa (GromSil 120 ODS–4HE, 250 x 30 mm 10 µm. Tasa de flujo: 50 ml/min. Gradiente (A = agua + 0,1% de ácido fórmico, B = acetonitrilo): 0 min 0% de B, 6 min 10% de B, 27 min 95% de B, 38 min 95 % de B, 40 min 0% de B. Tiempo de corrida por separación 40 min. Detección: 210 nm). Las fracciones de producto se combinaron, se concentraron y se liofilizaron. En esta forma, se obtuvieron 63 mg (81% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,75 min; MS (ESIpos): m /z = 383 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d_6): δ [ppm] = 1,26 (s, 9H), 1,61 – 1,84 (m, 4H), 1,87 – 2,10 (m, 4H), 2,46 – 2,65 (m, 2H, parcialmente cubierto por señal de solvente), 3,21 – 3,41 (m, 2H, parcialmente superpuesto por señal de agua), 3,47 (dt, 1H), 3,62 (dt, 1H), 4,70 – 4,73 (m, 3H), 7,13 – 7,18 (m, 2H), 7,31 – 7,37 (m, 2H).

Ejemplo 3

(5RS)–2–[(1RS)–1–(4–clorofenil)etil]–5–(pirrolidin–1–ilcarbonil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (mezcla diastereomérica; 4 isómeros)



(5RS)–5–(Pirrolidin–1–ilcarbonil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (racemato) (50,0 mg, 212 µmol) se disolvió en 3,0 ml de acetonitrilo, luego carbonato de cesio (103 mg, 317 µmol) y 1–[(1RS)–1–bromoetil]–4–clorobenceno (racemato) (55,7 mg, 254 µmol) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Para la elaboración, la mezcla se agitó con 1 ml de agua y se separó por HPLC preparativa (GromSil 120 ODS–4HE, 250 x 30 mm 10 µm. Tasa de flujo: 50 ml/min. Gradiente (A = agua + 0,1% de ácido fórmico, B = acetonitrilo): 0 min 0% de B, 6 min 10% de B, 27 min 95% de B, 38 min 95 % de B, 40 min 0% de B. Tiempo de corrida por separación 40 min. Detección: 210 nm). Las fracciones de producto se combinaron, se concentraron y se liofilizaron. En esta forma, se obtuvieron 56 mg (71% de la teoría) del compuesto del título en forma de una mezcla diastereomérica.

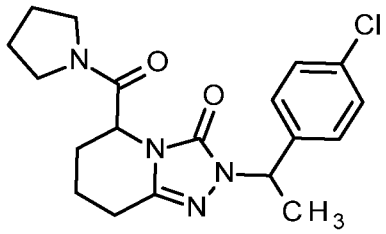
LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,52 min; MS (ESIpos): m /z = 375 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d_6): δ [ppm] = 1,57 – 1,64 (m, 3H), 1,64 –1,82 (m, 4H), 1,86 – 2,10 (m, 4H), 2,50 – 2,69 (m, 2H, parcialmente cubierto por señal de solvente), 3,18 – 3,39 (m, 2H, parcialmente superpuesto por señal de agua), 3,41 – 3,50 (m, 1H), 3,56 – 3,65 (m, 1H), 4,67 – 4,75 (td, 1H), 5,25 – 5,33 (m, 1H), 7,28 – 7,41 (m, 4H).

En otro lote del mismo compuesto, ácido (5RS)–2–[(1RS)–1–(4–clorofenil)etil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (mezcla diastereomérica; 4 isómeros) (392 mg, 90% de pureza, 1,10 mmol) se disolvieron en 12 ml de THF. Trietilamina (310 µl, 2,2 mmol), HATU (542 mg, 1,43 mmol) y pirrolidina (110 µl, 1,3 mmol) se añadieron y la mezcla se agitó bajo argón a temperatura ambiente durante 2 h. Para la elaboración, la mezcla se diluyó con agua y luego se concentró sustancialmente a presión reducida. El residuo se extrajo en acetato de etilo/agua. Después de la extracción y la remoción de la fase orgánica, la fase acuosa se extrajo dos veces más con acetato de etilo. Las fases orgánicas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secaron sobre sulfato de sodio. El residuo que quedó después de concentrar y secar a presión reducida se disolvió en acetonitrilo/agua y se separó en 2 lotes por HPLC preparativa (columna: Kromasil C_18, 125 x 30 mm, 10 µm, eluyente: acetonitrilo (B)/agua + 0,1% de TFA (A), gradiente: 0 min 90% de A, 6 min 90% de A, 18 min 5% de A, 20 min 5% de A, 21 min 90% de A, tasa de flujo: 75 ml/min, detector: 210 nm). Las fracciones combinadas que contenían producto se concentraron a presión reducida y se secaron. En esta forma, se obtuvieron 293 mg 56 mg (98% de pureza, 70% de la teoría) del compuesto del título en forma de una mezcla diastereomérica racémica.

Ejemplo 4

(5RS)–2–[(1RS)–1–(4–clorofenil)etil]–5–(pirrolidin–1–ilcarbonil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (isómero 3)



(5RS)–2–[(1RS)–1–(4–clorofenil)etil]–5–(pirrolidin–1–ilcarbonil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (mezcla diastereomérica; 4 isómeros) se separó por dos operaciones de cromatografía líquida preparativa en una fase quiral. En primer lugar, el estereoisómero 4 se separó por cromatografía líquida preparativa en una fase quiral [preparación de la muestra: 392 mg disuelto en 10 ml de etanol; volumen de inyección: 2,0 ml; columna: Daicel Chiralcel® OX–H 5 µm, 250 x 50 mm; eluyente: etanol, tasa de flujo: 15,0 ml/min; temperatura 50 ºC; detección UV: 220 nm]. Esto dio 61 mg del estereoisómero 4 que se eluye por último.

En la segunda etapa, las fracciones combinadas de los tres restantes estereoisómeros se disolvieron y se separaron otra vez [muestra en 10 ml de etanol; volumen de inyección: 0,4 ml; columna: Daicel Chiralcel® OX–H 5 µm, 250 x 50

mm; eluyente: agua/etanol: isocrático 50% etanol; tasa de flujo: 15,0 ml/min; temperatura 50 ºC; detección UV: 220 nm]. Esto dio, en la secuencia de elución, 51 mg de isómero 1, 62 mg de isómero 2 y 53 mg de isómero 3.

Isómero 3:

Rotación específica: –145,16 (589 nm, 0,2450 g/100 cm^3 MeOH)

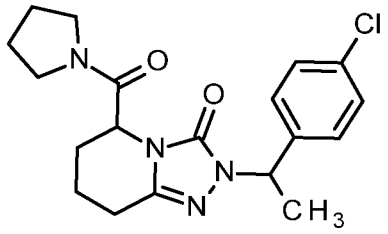
HPLC quiral analítica: R_t = 4,74 min, d. e./e.e. = 100% [columna: Daicel Chiralcel® OX–H 250 x 4,6 mm; eluyente: etanol; tasa de flujo: 1 ml/min; 50 °C; detección UV: 220 nm].

LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,82 min; MS (ESIpos): m /z = 375 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (500 MHz, DMSO–d_6): δ [ppm] = 1,61 (d, 3H), 1,68 – 1,74 (m, 2H); 1,74 – 1,83 (m, 2H), 1,87 – 1,98 (m, 3H), 1,98 – 2,07 (m, 1H), 2,50 – 2,59 (m, 1H, parcialmente cubierto por señal de solvente), 2,65 (dt, 1H), 3,21 – 3,39 (m, 2H, parcialmente superpuesto por señal de agua), 3,45 (dt, 1H), 3,60 (dt, 1H), 4,70 (dd, 1H), 5,28 (q, 1H), 7,30 – 7,34 (m, 2H), 7,36 – 7,40 (m, 2H).

Ejemplo 5

(5RS)–2–[(1RS)–1–(4–clorofenil)etil]–5–(pirrolidin–1–ilcarbonil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (isómero 4)



(5RS)–2–[(1RS)–1–(4–clorofenil)etil]–5–(pirrolidin–1–ilcarbonil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (mezcla diastereomérica; 4 isómeros) se separó por dos operaciones de cromatografía líquida preparativa en una fase quiral. En primer lugar, estereoisómero 4 se separó por cromatografía líquida preparativa en una fase quiral [preparación de la muestra: 392 mg disuelto en 10 ml de etanol; volumen de inyección: 2,0 ml; columna: Daicel Chiralcel® OX–H 5 µm, 250 x 50 mm; eluyente: etanol, tasa de flujo: 15,0 ml/min; temperatura 50 ºC; detección UV: 220 nm]. Esto dio 61 mg del estereoisómero 4 que se eluye por último.

En la segunda etapa, las fracciones combinadas de los tres restantes estereoisómeros se disolvieron y se separaron otra vez [muestra en 10 ml de etanol; volumen de inyección: 0,4 ml; columna: Daicel Chiralcel® OX–H 5 µm, 250 x 50 mm; eluyente: agua/etanol: isocrático 50% etanol; tasa de flujo: 15,0 ml/min; temperatura 50 ºC; detección UV: 220 nm]. Esto dio, en la secuencia de elución, 51 mg de isómero 1, 62 mg de isómero 2 y 53 mg de isómero 3.

Isómero 4:

HPLC quiral analítica: R_t = 12,6 min, d. e./e.e. = 100% [columna: Daicel Chiralcel® OX–H 250 x 4,6 mm; eluyente: etanol; tasa de flujo: 1 ml/min; 50 °C; detección UV: 220 nm].

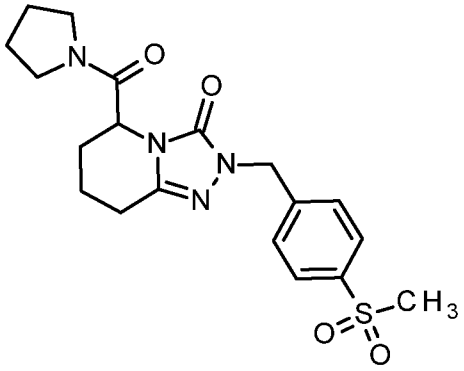
Rotación específica: +134,80 (589 nm, 0,2500 g/100 cm^3 MeOH)

LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,81 min; MS (ESIpos): m /z = 375 $[M+H]^+$

1H–RMN (500 MHz, DMSO–d6): δ [ppm] = 1,60 (d, 3H), 1,63 – 1,82 (m, 4H), 1,85 – 2,09 (m, 4H), 2,50 – 2,61 (m, 1H, parcialmente cubierto por señal de solvente), 2,65 (dt, 1H), 3,23 (dt, 1H), 3,28 – 3,36 (m, 1H, parcialmente superpuesto por señal de agua), 3,45 (dt, 1H), 3,60 (dt, 1H), 4,72 (dd, 1H), 5,29 (q, 1H), 7,29 – 7,33 (m, 2H), 7,37 – 7,41 (m, 2H).

Ejemplo 6

(5RS)–2–[4–(Metilsulfonil)bencil]–5–(pirrolidin–1–ilcarbonil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (racemato)



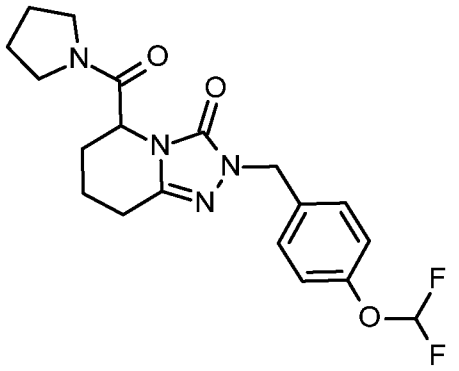
(5RS)–5–(Pirrolidin–1–ilcarbonil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (racemato) (50,0 mg, 212 µmol) se disolvió en 3,0 ml de acetonitrilo, luego carbonato de cesio (103 mg, 317 µmol) y 1–(bromometil)–4–(metilsulfonil)benceno (68,5 mg, 275 µmol) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo argón durante la noche. Para la elaboración, la mezcla se agitó con 1 ml de agua y se separó por HPLC preparativa (GromSil 120 ODS–4HE, 250 x 30 mm 10 µm. Tasa de flujo: 50 ml/min. Gradiente (A = agua + 0,1% de ácido fórmico, B = acetonitrilo): 0 min 0% de B, 6 min 10% de B, 27 min 95% de B, 38 min 95 % de B, 40 min 0% de B. Tiempo de corrida por separación 40 min. Detección: 210 nm). Las fracciones de producto se combinaron, se concentraron y se liofilizaron. En esta forma, se obtuvieron 71 mg (82% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 0,96 min; MS (ESIpos): m /z = 405 $[M+H]^+$

1H–RMN (400 MHz, DMSO–d6): δ [ppm] = 1,61 – 1,84 (m, 4H), 1,87 – 2,12 (m, 4H), 2,47 – 2,69 (m, 2H, parcialmente cubierto por señal de solvente), 3,20 (s, 3H), 3,22 – 3,40 (m, 2H, parcialmente superpuesto por señal de agua), 3,47 (dt, 1H), 3,62 (dt, 1H), 4,76 (dd, 1H), 4,94 (s, 2H), 7,45 – 7,51 (m, 2H), 7,87 – 7,92 (m, 2H).

Ejemplo 7

(5RS)–2–[4–(Difluorometoxi)bencil]–5–(pirrolidin–1–ilcarbonil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (racemato)



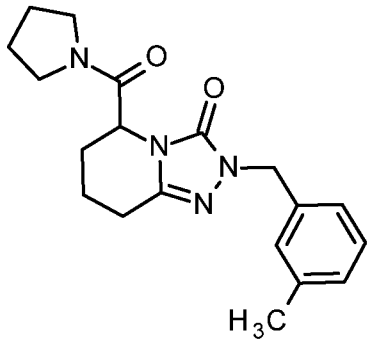
(5RS)–5–(Pirrolidin–1–ilcarbonil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (racemato) (50,0 mg, 212 µmol) se disolvió en 3,0 ml de acetonitrilo, luego carbonato de cesio (103 mg, 317 µmol) y 1–(bromometil)–4–(difluorometoxi)benceno (60,2 mg, 254 µmol) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo argón durante la noche. Para la elaboración, la mezcla se agitó con 1 ml de agua y se separó por HPLC preparativa (GromSil 120 ODS–4HE, 250 x 30 mm 10 µm. Tasa de flujo: 50 ml/min. Gradiente (A = agua + 0,1% de ácido fórmico, B = acetonitrilo): 0 min 0% de B, 6 min 10% de B, 27 min 95% de B, 38 min 95 % de B, 40 min 0% de B. Tiempo de corrida por separación 40 min. Detección: 210 nm). Las fracciones de producto se combinaron, se concentraron y se liofilizaron. El producto obtenido se purificó una segunda vez por HPLC preparativa como antes. En esta forma, después de la reconcentración y la liofilización, se obtuvieron 29 mg (35% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 6): R_t = 1,39 min; MS (ESIpos): m /z = 393 $[M+H]^+$

1H–RMN (400 MHz, DMSO–d6): δ [ppm] = 1,61 – 1,84 (m, 4H), 1,87 – 2,11 (m, 4H), 2,46 – 2,66 (m, 2H, parcialmente cubierto por señal de solvente), 3,21 – 3,40 (m, 2H, parcialmente superpuesto por señal de agua), 3,47 (dt, 1H), 3,62 (dt, 1H), 4,73 (dd, 1H), 4,80 (s, 2H),, 7,11 – 7,17 (m, 2H), 7,20 (s, 1H) 7,25 – 7,31 (m, 2H).

Ejemplo 8

(5RS)–2–(3–Metilbencil)–5–(pirrolidin–1–ilcarbonil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (racemato)



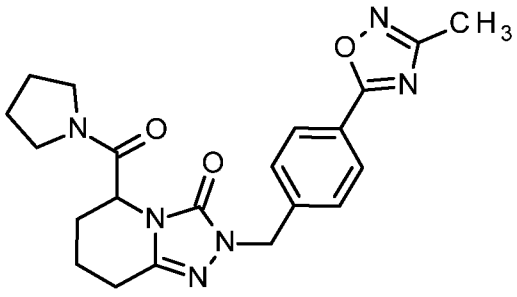
(5RS)–5–(Pirrolidin–1–ilcarbonil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (racemato) (45,0 mg, 190 µmol) y carbonato de cesio (93,1 mg, 286 µmol) se suspendieron en 3,0 ml de acetonitrilo, luego 1–(bromometil)–3–metilbenceno (31 µl, 230 µmol) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente a primero durante 2 h, luego durante la noche. Para la elaboración, la mezcla se diluyó con acetato de etilo y agua y la fase orgánica se removió. La fase acuosa se extrajo dos veces más con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y luego se secaron sobre sulfato de sodio. El residuo obtenido después de la filtración y la concentración a presión reducida se disolvió en acetonitrilo/agua y se separó por HPLC preparativa (columna: Kromasil C_18, 125 x 30 mm, 10 µm, eluyente: acetonitrilo (B)/agua + 0,1% de TFA (A), gradiente: 0 min 90% de A, 6 min 90% de A, 18 min 5% de A, 20 min 5% de A, 21 min 90% de A, tasa de flujo: 75 ml/min, detector: 210 nm). Las fracciones de producto se combinaron, se concentraron y se liofilizaron y se sometieron a posterior secado a presión reducida. En esta forma, se obtuvieron 35,1 mg (54% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,77 min; MS (ESIpos): m /z = 341 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (500 MHz, DMSO–d_6): δ [ppm] = 1,63 – 1,84 (m, 4H), 1,88 – 2,09 (m, 4H), 2,28 (s, 3H), 2,45 – 2,65 (m, 2H, parcialmente cubierto por señal de solvente), 3,26 (dt, 1H) 3,36 (dt, 1H) 3,40 – 3,66 (m, 2H, parcialmente superpuesto por señal de agua), 4,70 – 4,79 (m, 3H), 6,99 – 7,10 (m, 3H), 7,21 (t, 1H).

Ejemplo 9

(5RS)–2–[4–(3–Metil–1,2,4–oxadiazol–5–il)bencil]–5–(pirrolidin–1–ilcarbonil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (racemato)



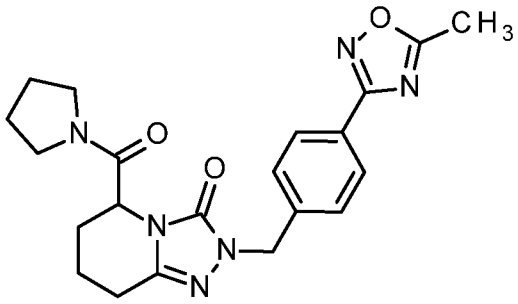
(5RS)–5–(Pirrolidin–1–ilcarbonil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (racemato) (55,0 mg, 233 µmol) y carbonato de cesio (114 mg, 349 µmol) se suspendieron en 3,0 ml de acetonitrilo, luego 5–[4–(bromometil)fenil]–3–metil–1,2,4–oxadiazol (70,7 mg, 279 µmol) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente a primero durante 2 h, luego también durante la noche. Para la elaboración, el precipitado presente se filtró con succión y se lavó con acetonitrilo. El filtrado se concentró, se extrajo en acetonitrilo/agua y se separó por HPLC preparativa (columna: Kromasil C_18, 125 x 30 mm, 10 µm, eluyente: acetonitrilo (B)/agua + 0,1% de TFA (A), gradiente: 0 min 90% de A, 6 min 90% de A, 18 min 5% de A, 20 min 5% de A, 21 min 90% de A, tasa de flujo: 75 ml/min, detector: 210 nm). Las fracciones de producto se combinaron, se concentraron y se secaron a presión reducida. En esta forma, se obtuvieron 42,0 mg (44% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,26 min; MS (ESIpos): m /z = 409 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d_6): δ [ppm] = 1,64 – 1,85 (m, 4H), 1,88 – 2,12 (m, 4H), 2,42 (s, 3H), 2,45 – 2,70 (m, 2H, parcialmente cubierto por señal de solvente), 3,20 – 3,57 (m, 3H, parcialmente superpuesto por señal de agua), 3,63 (dt, 1H), 4,73 – 4,78 (m, 1H), 4,93 (s, 2H), 7,44 – 7,48 (m, 2H), 8,04 – 8,08 (m, 2H).

Ejemplo 10

(5RS)–2–[4–(5–Metil–1,2,4–oxadiazol–3–il)bencil]–5–(pirrolidin–1–ilcarbonil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (racemato)



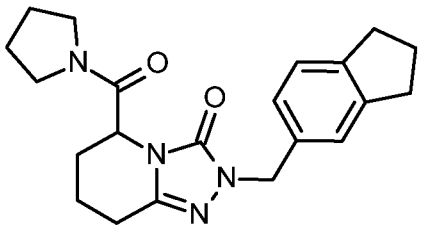
(5RS)–5–(Pirrolidin–1–ilcarbonil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (racemato) (60,0 mg, 254 µmol) y carbonato de cesio (124 mg, 381 µmol) se suspendieron en 3,0 ml de acetonitrilo, luego 5–[4–(bromometil)fenil]–3–metil–1,2,4–oxadiazol (70,7 mg, 279 µmol) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante un fin de semana. Para la elaboración, el precipitado presente se filtró con succión y el filtrado se concentró. El secado a presión reducida fue seguido por purificación por cromatografía (instrumento: sistema Waters Prep LC/MS, columna: Phenomenex Kinetex C_18 5 µm 100 x 30 mm; eluyente A: agua, eluyente B: acetonitrilo, tasa de flujo: 65 ml/min plus 5 ml de 2% de ácido fórmico en agua, temperatura ambiente, longitud de onda 200–400 nm, en la columna de inyección (inyección completa); perfil de gradiente: 0 a 2 min 10% de eluyente B, 2 a 2,2 min al 20% de eluyente B, 2,2 a 7 min al 60% de eluyente B, 7 a 7,5 min al 92% de eluyente B, 7,5 a 9 min a 92% de B). La fracción de producto se liofilizó. Esto dio 57,6 mg (54% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,18 min; MS (ESIpos): m /z = 409 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d_6): δ [ppm] = 1,62 – 1,85 (m, 4H), 1,88 – 2,12 (m, 4H), 2,48 – 2,72 (m, 2H, parcialmente cubierto por señal de solvente), 2,86 (s, 3H), 3,22 – 3,41 (m, 2H, parcialmente superpuesto por señal de agua), 3,47 (dt, 1H), 3,63 (dt, 1H), 4,76 (dd, 1H), 4,84 – 4,95 (m, 2H), 7,38 – 7,43 (m, 2H), 7,93 – 7,98 (m, 2H).

Ejemplo 11

(5RS)–2–(2,3–Dihidro–1H–inden–5–ilmetil)–5–(pirrolidin–1–ilcarbonil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (racemato)



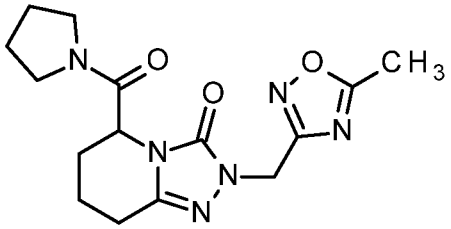
(5RS)–5–(Pirrolidin–1–ilcarbonil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (racemato) (75,4 mg, 316 µmol) y carbonato de cesio (154 mg, 474 µmol) se suspendieron en 3,0 ml de acetonitrilo, luego 5–(bromometil)indano (100 mg, aproximadamente el 80% de pureza, aproximadamente 379 µmol) se añadió, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h y luego se dejó reposar durante un fin de semana a temperatura ambiente. Para ulterior conversión, carbonato de cesio (206 mg, 632 µmol) y 5–(bromometil)indano (100 mg, aproximadamente 80% de pureza, aproximadamente 379 µmol) se añadieron otra vez y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Para la elaboración, el precipitado presente se filtró con succión y se descartó. El filtrado se concentró, se extrajo en acetonitrilo/DMSO/agua y se separó por HPLC preparativa (columna: Kromasil C_18, 250 x 30 mm, 10 µm, eluyente: acetonitrilo (B)/agua + 0,1% de TFA (A), gradiente: 0 min 90% de A, 6 min 90% de A, 27 min 5% de A, 38 min 5% de A, 38 min 5% de A, 39 min 90% de A; tasa de flujo: 50 ml/min, detector: 210 nm). Las fracciones que contenían el producto se combinaron, se concentraron y se secaron a presión reducida. En esta forma, se obtuvieron 77,2 mg (67% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,82 min; MS (ESIpos): m /z = 367 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d_6): δ [ppm] = 1,64 – 1,74 (m, 2H), 1,79 (quint; 2H) 1,88 – 2,09 (m, 6H), 2,46 – 2,64 (m, 2H, parcialmente cubierto por señal de solvente), 2,81 (t, 4H), 3,25 (dt, 1H), 3,36 (dt, 1 H), 3,42 – 3,68 (m, 2H, parcialmente superpuesto por señal de agua), 4,67 – 4,79 (m, 3H), 6,99 (d, 1H), 7,09 (s, 1H), 7,16 (d, 1H).

Ejemplo 12

(5RS)–2–[(5–Metil–1,2,4–oxadiazol–3–il)metil]–5–(pirrolidin–1–ilcarbonil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (racemato)



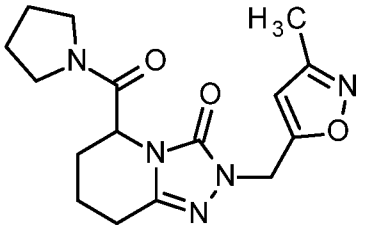
(5RS)–5–(Pirrolidin–1–ilcarbonil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (racemato) (30,0 mg, 127 µmol) se cargó inicialmente en acetonitrilo (2,0 ml). Carbonato de cesio (62,1 mg, 190 µmol) y 3–(bromometil)–5–metil–1,2,4–oxadiazol (23,6 mg, 133 µmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar durante la noche, la mezcla de reacción se mezcló a temperatura ambiente con agua y acetato de etilo. La fase orgánica se removió y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 19,0 mg (45% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,48 min; MS (ESIpos): m /z = 333 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (500 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,701 (0,70), 1,713 (0,92), 1,717 (0,99), 1,727 (0,86), 1,776 (1,37), 1,789 (2,33), 1,803 (1,73), 1,817 (0,51), 1,899 (0,57), 1,913 (1,61), 1,926 (2,10), 1,940 (1,46), 1,952 (0,51), 1,969 (0,52), 1,979 (0,49), 2,023 (0,40), 2,040 (0,41), 2,052 (0,41), 2,518 (0,65), 2,522 (0,41), 2,568 (3,66), 2,573 (16,00), 2,590 (1,04), 2,598 (1,52), 2,866 (2,48), 3,247 (0,78), 3,256 (0,75), 3,260 (0,64), 3,270 (1,32), 3,284 (1,11), 3,310 (3,45), 3,324 (2,02), 3,338 (1,66), 3,348 (0,84), 3,352 (0,93), 3,362 (0,92), 3,376 (0,44), 3,460 (0,74), 3,466 (0,54), 3,474 (0,47), 3,480 (0,91), 3,494 (0,41), 3,599 (0,41), 3,613 (0,84), 3,619 (0,43), 3,626 (0,48), 3,633 (0,70), 4,494 (1,93), 4,720 (0,77), 4,727 (0,88), 4,732 (0,99), 4,740 (0,78), 4,857 (1,33), 4,889 (3,17), 4,928 (3,18), 4,960 (1,36).

Ejemplo 13

(5RS)–2–[(3–Metil–1,2–oxazol–5–il)metil]–5–(pirrolidin–1–ilcarbonil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (racemato)



(5RS)–5–(Pirrolidin–1–ilcarbonil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (racemato) (40,0 mg, 169 µmol) se cargó inicialmente en acetonitrilo (2,0 ml). Carbonato de cesio (82,7 mg, 254 µmol) y 5–(bromometil)–3–metil–1,2–oxazol (32,8 mg, 186 µmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 días, la mezcla de reacción se mezcló con agua y acetato de etilo. La fase orgánica se removió y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. Se obtuvieron 18,6 mg (33% de la teoría) del compuesto del título.

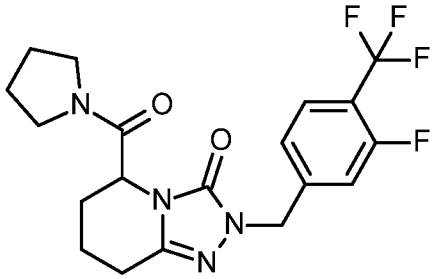
LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 0,89 min; MS (ESIpos): m /z = 332 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,008 (0,87), 0,008 (0,76), 1,686 (0,49), 1,709 (0,99), 1,720 (1,17), 1,732 (0,87), 1,753 (0,57), 1,772 (1,53), 1,789 (2,62), 1,806 (2,01), 1,822 (0,60), 1,892 (0,62), 1,909 (1,85), 1,925 (2,33), 1,942 (1,50), 1,959 (0,66), 1,972 (0,52), 1,983 (0,78), 1,995 (0,71), 2,004 (0,63), 2,014 (0,50), 2,019 (0,48), 2,030 (0,68), 2,039 (0,56), 2,046 (0,46), 2,055 (0,49), 2,201 (16,00), 2,215 (0,69), 2,417 (0,49), 2,523 (1,09), 2,565 (0,86), 2,580 (0,74), 2,590 (0,68), 2,602 (1,21), 2,615 (0,66), 2,643 (0,48), 3,242 (0,75), 3,254 (0,74), 3,271 (1,33), 3,288 (0,70), 3,322 (0,97), 3,339 (1,33), 3,351 (0,50), 3,357 (0,70), 3,369 (0,78), 3,454 (0,86), 3,462 (0,63), 3,471 (0,53),

3,479 (1,08), 3,496 (0,47), 3,589 (0,50), 3,606 (1,03), 3,614 (0,52), 3,623 (0,59), 3,631 (0,79), 3,703 (0,42), 4,495 (0,41), 4,510 (0,41), 4,723 (0,92), 4,732 (1,05), 4,738 (1,20), 4,747 (0,90), 4,940 (4,70), 4,982 (0,54), 6,223 (3,16).

Ejemplo 14

(5RS)–2–[3–Fluoro–4–(trifluorometoxi)bencil]–5–(pirrolidin–1–ilcarbonil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (racemato)



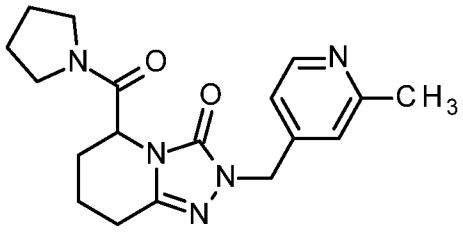
(5RS)–5–(Pirrolidin–1–ilcarbonil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (racemato) (40,0 mg, 169 µmol) se cargó inicialmente en acetonitrilo (2,0 ml). Carbonato de cesio (82,7 mg, 254 µmol) y 4–(bromometil)–2–fluoro–1–(trifluorometil)benceno (47,9 mg, 186 µmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar durante 48 h, la mezcla de reacción se mezcló a temperatura ambiente con agua y acetato de etilo. La fase orgánica se removió y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. Se obtuvieron 48,9 mg (70% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,55 min; MS (ESIpos): m /z = 413 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,008 (3,00), 0,008 (1,79), 1,235 (0,49), 1,681 (1,63), 1,695 (1,81), 1,706 (1,87), 1,719 (2,35), 1,731 (2,76), 1,743 (2,21), 1,756 (2,58), 1,774 (5,53), 1,792 (8,57), 1,809 (6,54), 1,819 (2,30), 1,826 (3,06), 1,837 (3,80), 1,845 (1,54), 1,854 (1,49), 1,893 (2,04), 1,910 (5,29), 1,926 (6,37), 1,943 (3,93), 1,960 (1,38), 1,975 (1,13), 1,987 (1,15), 2,000 (1,81), 2,020 (3,43), 2,045 (1,84), 2,056 (1,54), 2,063 (1,50), 2,071 (1,41), 2,080 (0,76), 2,091 (0,52), 2,327 (0,60), 2,519 (4,26), 2,563 (2,70), 2,573 (2,53), 2,588 (2,17), 2,602 (2,17), 2,614 (3,60), 2,626 (2,07), 2,644 (1,03), 2,656 (1,47), 2,669 (1,30), 2,710 (0,51), 3,097 (1,58), 3,233 (1,25), 3,250 (2,51), 3,262 (2,74), 3,279 (4,78), 3,297 (3,97), 3,328 (2,43), 3,346 (4,21), 3,358 (1,68), 3,364 (2,26), 3,376 (2,38), 3,393 (1,08), 3,443 (1,37), 3,460 (2,81), 3,468 (2,17), 3,478 (1,79), 3,485 (3,40), 3,502 (1,52), 3,593 (1,77), 3,610 (3,23), 3,618 (1,80), 3,627 (1,95), 3,635 (2,43), 3,652 (1,15), 3,711 (0,75), 4,755 (3,09), 4,764 (3,43), 4,769 (4,01), 4,779 (2,85), 4,948 (16,00), 4,985 (0,48), 7,248 (3,78), 7,268 (4,07), 7,296 (3,67), 7,326 (3,62), 7,755 (2,93), 7,775 (5,28), 7,794 (2,72).

Ejemplo 15

(5RS)–2–[(2–Metilpiridin–4–il)metil]–5–(pirrolidin–1–ilcarbonil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (racemato)



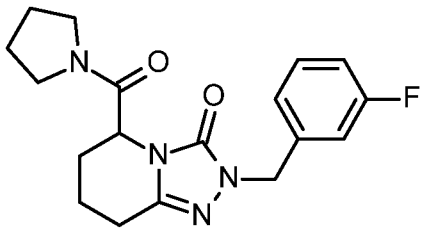
(5RS)–5–(Pirrolidin–1–ilcarbonil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (40,0 mg, 169 µmol) se cargó inicialmente en acetonitrilo (2,0 ml). Carbonato de cesio (82,7 mg, 254 µmol) y clorhidrato de 4–(clorometil)–2–metilpiridina (33,2 mg, 186 µmol) se añadieron posteriormente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego a 85 °C durante 24 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, agua y acetato de etilo se añadieron a la mezcla de reacción. La fase orgánica se removió y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases acuosas se ajustaron a pH 7 con hidrógeno–carbonato de sodio. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se suspendió en etanol. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró. Se obtuvieron 51,6 mg (94% de pureza, 84% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 0,51 min; MS (ESIpos): m /z = 342 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (1,03), –0,008 (8,61), 0,008 (8,84), 0,146 (0,99), 1,038 (4,77), 1,055 (9,73), 1,072 (4,87), 1,355 (0,51), 1,679 (0,92), 1,692 (1,03), 1,704 (0,90), 1,763 (1,74), 1,780 (3,17), 1,797 (5,03), 1,814 (3,79), 1,833 (1,56), 1,912 (1,91), 1,920 (2,09), 1,927 (2,48), 1,935 (2,30), 1,945 (1,86), 1,952 (1,54), 2,055 (2,57), 2,328 (1,26), 2,366 (0,94), 2,523 (4,09), 2,568 (1,54), 2,583 (1,35), 2,594 (1,42), 2,609 (1,19), 2,618 (1,26), 2,629 (1,81), 2,642 (1,29), 2,673 (16,00), 2,698 (2,66), 2,710 (1,22), 3,087 (0,44), 3,247 (0,78), 3,264 (1,52), 3,277 (1,38), 3,293 (2,27), 3,310 (1,08), 3,335 (1,19), 3,352 (2,36), 3,370 (1,38), 3,382 (1,33), 3,399 (0,76), 3,413 (1,97), 3,431 (5,39), 3,449 (5,39), 3,459 (1,01), 3,466 (2,18), 3,476 (1,77), 3,484 (1,45), 3,501 (2,20), 3,518 (1,19), 3,593 (1,65), 3,610 (2,43), 3,626 (1,86), 3,634 (2,11), 3,652 (1,56), 3,725 (1,54), 4,020 (1,93), 4,753 (0,46), 4,791 (1,58), 4,805 (2,59), 4,815 (1,52), 4,930 (0,85), 5,057 (0,48), 5,101 (4,04), 5,112 (3,93), 5,157 (0,48), 7,543 (1,58), 7,555 (1,61), 7,575 (2,75), 7,833 (0,57), 8,664 (0,57), 8,679 (0,73), 8,703 (2,85), 8,717 (2,53).

Ejemplo 16

(5RS)–2–(3–Fluorobencil)–5–(pirrolidin–1–ilcarbonil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (racemato)



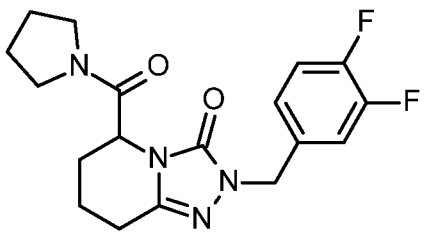
(5RS)–5–(Pirrolidin–1–ilcarbonil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (racemato) (50,0 mg, 212 µmol) se cargó inicialmente en acetonitrilo (3,0 ml). Carbonato de cesio (103 mg, 317 µmol) y 1–(bromometil)–3–fluorobenceno (42,0 mg, 222 µmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar durante la noche, la mezcla de reacción se mezcló a temperatura ambiente con agua y acetato de etilo. La fase orgánica se removió y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_18, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 48,0 mg (66% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,68 min; MS (ESIpos): m /z = 345 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (0,74), –0,008 (6,59), 0,008 (5,85), 0,146 (0,74), 1,673 (0,74), 1,685 (1,06), 1,699 (1,41), 1,709 (1,99), 1,722 (2,31), 1,733 (1,90), 1,746 (0,96), 1,755 (1,35), 1,773 (3,66), 1,791 (6,30), 1,808 (4,79), 1,824 (1,38), 1,893 (1,48), 1,910 (4,24), 1,926 (5,17), 1,943 (3,15), 1,960 (1,38), 1,983 (1,03), 1,994 (1,80), 2,005 (1,73), 2,021 (1,22), 2,036 (1,48), 2,047 (1,06), 2,053 (1,03), 2,062 (1,06), 2,072 (3,92), 2,088 (0,42), 2,322 (0,58), 2,327 (0,84), 2,332 (0,61), 2,366 (0,64), 2,518 (3,63), 2,522 (3,05), 2,564 (2,02), 2,579 (1,61), 2,593 (1,51), 2,605 (2,80), 2,617 (1,54), 2,636 (0,71), 2,647 (1,09), 2,660 (0,84), 2,665 (0,80), 2,669 (0,93), 2,674 (0,71), 2,709 (0,74), 3,230 (0,90), 3,247 (1,83), 3,259 (1,90), 3,276 (3,31), 3,294 (2,38), 3,328 (2,60), 3,346 (3,44), 3,357 (1,29), 3,364 (1,73), 3,375 (1,96), 3,393 (0,93), 3,439 (1,00), 3,457 (2,12), 3,464 (1,54), 3,474 (1,22), 3,482 (2,70), 3,499 (1,19), 3,595 (1,22), 3,611 (2,41), 3,619 (1,19), 3,628 (1,41), 3,636 (1,86), 3,653 (0,84), 4,740 (2,22), 4,750 (2,47), 4,756 (2,89), 4,765 (2,18), 4,836 (16,00), 7,005 (1,77), 7,031 (1,90), 7,036 (1,70), 7,057 (2,86), 7,076 (3,37), 7,087 (0,96), 7,103 (1,86), 7,110 (1,67), 7,124 (1,09), 7,131 (1,03), 7,356 (1,83), 7,372 (2,09), 7,376 (2,70), 7,391 (2,67), 7,396 (1,67), 7,411 (1,41).

Ejemplo 17

(5RS)–2–(3,4–Difluorobencil)–5–(pirrolidin–1–ilcarbonil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (racemato)



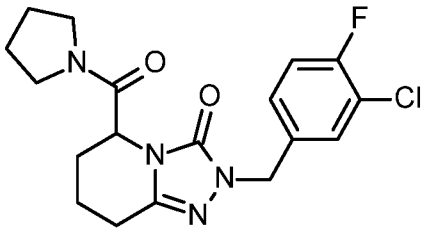
(5RS)–5–(Pirrolidin–1–ilcarbonil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (racemato) (50,0 mg, 212 µmol) se cargó inicialmente en acetonitrilo (3,0 ml). Carbonato de cesio (103 mg, 317 µmol) y 4–(bromometil)–1,2–difluorobenceno (46,0 mg, 222 µmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar durante la noche, la mezcla de reacción se mezcló a temperatura ambiente con agua, ácido clorhídrico 1 N acuoso y acetato de etilo. La fase orgánica se removió y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 51,4 mg (67% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,29 min; MS (ESIpos): m /z = 363 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,008 (1,10), 0,008 (0,79), 1,659 (0,87), 1,666 (0,94), 1,678 (1,26), 1,692 (1,49), 1,720 (2,53), 1,730 (1,97), 1,744 (1,22), 1,755 (1,63), 1,773 (4,14), 1,791 (6,91), 1,808 (5,24), 1,824 (1,51), 1,893 (1,74), 1,909 (4,73), 1,926 (5,77), 1,942 (3,55), 1,960 (1,63), 1,983 (1,35), 1,994 (2,27), 2,007 (2,54), 2,016 (1,71), 2,034 (1,69), 2,044 (1,27), 2,051 (1,22), 2,060 (1,18), 2,069 (0,65), 2,079 (0,40), 2,519 (2,58), 2,561 (2,09), 2,576 (1,78), 2,591 (1,72), 2,603 (3,08), 2,615 (1,71), 2,633 (0,78), 2,645 (1,17), 2,657 (0,59), 3,229 (1,01), 3,246 (2,10), 3,258 (2,34), 3,275 (4,13), 3,293 (3,31), 3,325 (2,59), 3,343 (3,64), 3,355 (1,42), 3,361 (1,92), 3,373 (2,02), 3,391 (0,93), 3,438 (1,10), 3,456 (2,33), 3,463 (1,76), 3,473 (1,45), 3,480 (2,91), 3,497 (1,27), 3,592 (1,40), 3,609 (2,74), 3,617 (1,46), 3,625 (1,61), 3,633 (2,09), 3,650 (0,96), 4,737 (2,62), 4,746 (2,87), 4,752 (3,26), 4,761 (2,48), 4,816 (16,00), 7,061 (1,51), 7,067 (1,55), 7,072 (1,61), 7,077 (1,78), 7,083 (1,77), 7,087 (1,69), 7,093 (1,61), 7,230 (1,48), 7,235 (1,43), 7,249 (1,57), 7,255 (1,72), 7,258 (1,78), 7,264 (1,49), 7,278 (1,47), 7,283 (1,38), 7,373 (1,70), 7,394 (3,23), 7,400 (1,93), 7,415 (1,77), 7,421 (3,17), 7,442 (1,48).

Ejemplo 18

(5RS)–2–(3–cloro–4–fluorobencil)–5–(pirrolidin–1–ilcarbonil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (racemato)



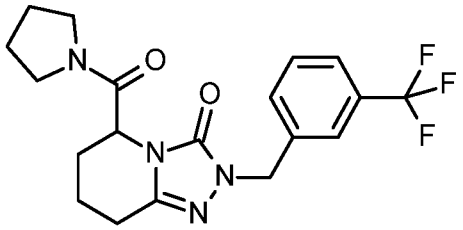
(5RS)–5–(Pirrolidin–1–ilcarbonil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (racemato) (50,0 mg, 212 µmol) se cargó inicialmente en acetonitrilo (3,0 ml). Carbonato de cesio (103 mg, 317 µmol) y 4–(bromometil)–2–cloro–1–fluorobenceno (49,7 mg, 222 µmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar durante la noche, la mezcla de reacción se mezcló a temperatura ambiente con agua y acetato de etilo. La fase orgánica se removió y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 57,0 mg (70% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,43 min; MS (ESIpos): m /z = 379 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,008 (1,11), 1,666 (0,83), 1,679 (1,17), 1,692 (1,58), 1,703 (2,12), 1,717 (2,65), 1,727 (2,06), 1,755 (1,33), 1,773 (4,00), 1,790 (6,78), 1,807 (5,21), 1,824 (1,52), 1,892 (1,58), 1,909 (4,70), 1,926 (5,86), 1,942 (3,78), 1,960 (1,52), 1,978 (1,20), 1,989 (2,08), 2,001 (2,02), 2,016 (1,38), 2,031 (1,61), 2,042 (1,22), 2,049 (1,16), 2,057 (1,13), 2,067 (0,64), 2,084 (0,41), 2,328 (0,44), 2,561 (2,11), 2,576 (1,68), 2,590 (1,62), 2,602 (3,04), 2,614 (1,70), 2,632 (0,75), 2,644 (1,17), 2,656 (0,60), 2,670 (0,54), 2,710 (0,50), 3,226 (0,91), 3,243 (1,93), 3,256 (1,96), 3,273 (3,44), 3,290 (2,06), 3,326 (2,63), 3,344 (3,57), 3,356 (1,39), 3,362 (1,83), 3,374 (2,03), 3,391 (0,92), 3,436 (1,07), 3,453 (2,27), 3,461 (1,71), 3,471 (1,36), 3,478 (2,85), 3,495 (1,24), 3,591 (1,30), 3,608 (2,66), 3,616 (1,36), 3,625 (1,55), 3,633 (2,06), 3,649 (0,94), 4,737 (2,43), 4,746 (2,77), 4,752 (3,15), 4,761 (2,37), 4,818 (16,00), 7,219 (1,38), 7,225 (1,49), 7,231 (1,52), 7,241 (2,09), 7,246 (2,05), 7,252 (1,89), 7,258 (1,86), 7,371 (3,67), 7,394 (4,98), 7,415 (2,94), 7,430 (2,84), 7,435 (2,61), 7,448 (2,75), 7,453 (2,63).

Ejemplo 19

(5RS)–5–(Pirrolidin–1–ilcarbonil)–2–[3–(trifluorometil)bencil]–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (racemato)



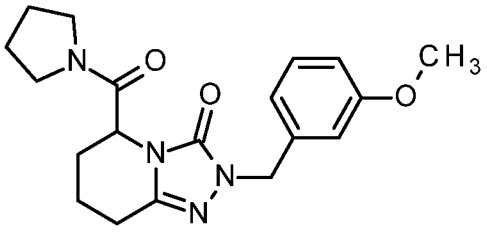
(5RS)–5–(Pirrolidin–1–ilcarbonil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (racemato) (50,0 mg, 212 µmol) se cargó inicialmente en acetonitrilo (3,0 ml). Carbonato de cesio (103 mg, 317 µmol) y 1–(bromometil)–3–(trifluorometil)benceno (53,1 mg, 222 µmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar durante la noche, la mezcla de reacción se mezcló a temperatura ambiente con agua, ácido clorhídrico 1 N acuoso y acetato de etilo. La fase orgánica se removió y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 60,6 mg (72% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,50 min; MS (ESIpos): m /z = 395 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (600 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,664 (0,98), 1,668 (0,95), 1,678 (1,17), 1,682 (1,23), 1,691 (0,96), 1,722 (1,76), 1,728 (1,61), 1,737 (1,14), 1,744 (0,88), 1,768 (1,18), 1,779 (4,61), 1,791 (7,62), 1,802 (5,64), 1,813 (1,54), 1,903 (1,45), 1,914 (4,15), 1,925 (5,43), 1,936 (3,45), 1,947 (0,98), 1,970 (0,90), 1,987 (1,15), 1,993 (1,84), 2,002 (1,65), 2,019 (0,96), 2,024 (1,13), 2,029 (1,12), 2,035 (1,30), 2,043 (1,30), 2,048 (1,39), 2,053 (1,22), 2,058 (0,65), 2,067 (0,45), 2,071 (0,45), 2,520 (1,58), 2,566 (1,45), 2,601 (1,51), 2,608 (2,81), 2,616 (1,71), 2,629 (0,89), 2,636 (1,43), 2,645 (0,69), 3,239 (1,12), 3,251 (2,30), 3,259 (1,97), 3,270 (3,23), 3,282 (1,50), 3,346 (3,70), 3,354 (1,55), 3,358 (1,83), 3,365 (2,29), 3,377 (1,04), 3,447 (1,17), 3,459 (2,47), 3,464 (1,70), 3,471 (1,50), 3,476 (2,81), 3,487 (1,25), 3,604 (1,37), 3,615 (2,62), 3,620 (1,48), 3,626 (1,60), 3,631 (2,16), 3,642 (1,05), 4,755 (2,69), 4,761 (2,92), 4,765 (3,15), 4,771 (2,50), 4,926 (16,00), 7,508 (2,83), 7,521 (3,83), 7,579 (2,39), 7,591 (4,65), 7,604 (2,52), 7,624 (5,77), 7,653 (3,72), 7,665 (2,53).

Ejemplo 20

(5RS)–2–(3–Metoxibencil)–5–(pirrolidin–1–ilcarbonil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (racemato)



(5RS)–5–(Pirrolidin–1–ilcarbonil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (racemato) (50,0 mg, 212 µmol) se cargó inicialmente en acetonitrilo (2,0 ml). Carbonato de cesio (72,4 mg, 222 µmol) y 1–(bromometil)–3–metoxibenceno (44,7 mg, 222 µmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar durante la noche, la mezcla de reacción se mezcló a temperatura ambiente con agua y acetato de etilo. La fase orgánica se removió y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 24,0 mg (32% de la teoría) del compuesto del título.

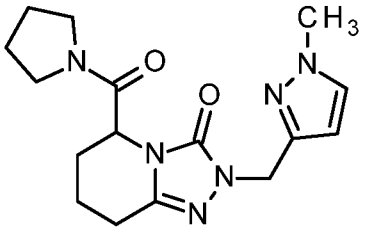
LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,21 min; MS (ESIpos): m /z = 357 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 0,008 (0,70), 1,685 (0,46), 1,717 (0,93), 1,754 (0,42), 1,772 (1,40), 1,789 (2,40), 1,806 (1,85), 1,823 (0,54), 1,893 (0,57), 1,909 (1,70), 1,926 (2,17), 1,942 (1,40), 1,960 (0,57), 1,975 (0,43), 1,987 (0,75), 1,998 (0,72), 2,015 (0,49), 2,030 (0,61), 2,040 (0,43), 2,055 (0,41), 2,568 (0,61), 2,583 (0,58), 2,594 (1,13), 2,606 (0,61), 2,635 (0,43), 3,243 (0,68), 3,256 (0,69), 3,273 (1,24), 3,290 (0,66), 3,339 (1,29), 3,351 (0,48), 3,356 (0,66), 3,368 (0,71), 3,455 (0,80), 3,463 (0,58), 3,473 (0,48), 3,480 (1,01), 3,497 (0,45), 3,595 (0,46), 3,611 (0,97), 3,620 (0,49), 3,628 (0,56), 3,637 (0,76), 3,730 (16,00), 4,732 (0,91), 4,742 (1,03), 4,747 (1,21), 4,757 (1,02),

4,770 (6,44), 6,774 (3,04), 6,777 (2,99), 6,793 (1,49), 6,820 (0,90), 6,824 (0,92), 6,842 (1,08), 6,847 (0,91), 7,218 (1,07), 7,238 (2,10), 7,258 (1,08).

Ejemplo 21

(5RS)–2–[(1–Metil–1H–pirazol–3–il)metil]–5–(pirrolidin–1–ilcarbonil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (racemato)



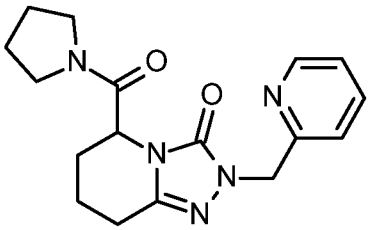
(5RS)–5–(Pirrolidin–1–ilcarbonil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (racemato) (50,0 mg, 212 µmol) se cargó inicialmente en acetonitrilo (2,0 ml). Carbonato de cesio (72,4 mg, 222 µmol) y 3–(bromometil)–1–metil–1H–pirazol (38,9 mg, 222 µmol) se añadieron posteriormente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y a 90 °C durante 1 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, agua, ácido clorhídrico acuoso 1 N y acetato de etilo se añadieron a la mezcla de reacción. La fase orgánica se removió y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex $C_1$8, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se separaron otra vez por HPLC (Procedimiento 11). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 8,00 mg (11% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,48 min; MS (ESIpos): m /z = 331 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,008 (3,77), 0,008 (2,98), 1,705 (1,52), 1,717 (1,23), 1,751 (0,50), 1,770 (1,66), 1,787 (2,86), 1,804 (2,19), 1,821 (0,61), 1,891 (0,73), 1,908 (2,10), 1,924 (2,77), 1,941 (1,93), 1,965 (0,96), 2,000 (0,64), 2,011 (0,70), 2,021 (0,58), 2,036 (0,55), 2,327 (1,20), 2,366 (0,96), 2,523 (4,88), 2,574 (1,52), 2,586 (0,82), 2,616 (0,53), 2,669 (1,26), 2,709 (0,85), 3,220 (0,47), 3,236 (0,91), 3,249 (0,93), 3,266 (1,66), 3,334 (2,22), 3,351 (0,99), 3,363 (0,93), 3,380 (0,44), 3,434 (0,47), 3,451 (0,96), 3,458 (0,73), 3,476 (1,23), 3,493 (0,55), 3,590 (0,58), 3,607 (1,17), 3,624 (0,64), 3,633 (0,88), 3,649 (0,41), 3,774 (16,00), 3,796 (0,53), 4,646 (0,58), 4,685 (4,26), 4,696 (4,67), 4,706 (1,49), 4,715 (1,08), 4,735 (0,64), 6,034 (2,42), 6,039 (2,48), 7,569 (2,34), 7,574 (2,34).

Ejemplo 22

(5RS)–2–(Piridin–2–ilmetil)–5–(pirrolidin–1–ilcarbonil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (racemato)



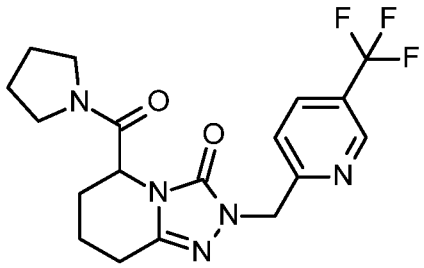
(5RS)–5–(Pirrolidin–1–ilcarbonil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (50,0 mg, 212 µmol) se cargó inicialmente en acetonitrilo (2,0 ml). Carbonato de cesio (72,4 mg, 222 µmol) y 2–(bromometil)piridina (38,2 mg, 222 µmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar durante la noche, la mezcla de reacción se mezcló a temperatura ambiente con agua y acetato de etilo. La fase orgánica se removió y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex $C_1$8, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se purificaron otra vez por HPLC preparativa (Chromatorex $C_1$8, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua) y se obtuvieron 3,00 mg (4% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,43 min; MS (ESIpos): m /z = 328 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (0,93), –0,008 (6,95), 0,008 (6,72), 0,146 (0,82), 1,733 (2,39), 1,758 (1,81), 1,775 (4,32), 1,792 (7,12), 1,809 (5,49), 1,825 (1,64), 1,895 (1,58), 1,912 (4,55), 1,928 (5,61), 1,945 (3,45), 1,961 (1,17), 2,019 (2,22), 2,049 (1,69), 2,073 (1,23), 2,327 (2,57), 2,332 (1,87), 2,366 (1,69), 2,523 (8,76), 2,558 (3,09), 2,568 (2,28), 2,583 (1,87), 2,595 (1,69), 2,606 (3,04), 2,620 (1,75), 2,637 (0,88), 2,648 (1,17), 2,665 (2,16), 2,669 (2,80), 2,674 (2,04), 2,709 (1,75), 3,235 (1,11), 3,252 (2,10), 3,265 (2,22), 3,281 (4,09), 3,347 (3,97), 3,365 (1,87), 3,377 (1,99), 3,395 (0,93), 3,449 (1,17), 3,467 (2,28), 3,473 (1,75), 3,491 (2,92), 3,508 (1,46), 3,600 (1,34), 3,617 (2,69), 3,634 (1,64), 3,641 (2,04), 3,659 (0,99), 4,750 (2,34), 4,760 (2,69), 4,765 (3,15), 4,774 (2,63), 4,895 (16,00), 5,114 (0,53), 5,171 (0,53), 7,121 (3,74), 7,140 (4,09), 7,278 (1,81), 7,297 (2,16), 7,311 (2,34), 7,332 (0,58), 7,748 (2,16), 7,753 (2,22), 7,767 (3,85), 7,772 (3,74), 7,787 (1,99), 7,791 (1,93), 8,506 (2,51), 8,520 (2,57).

Ejemplo 23

(5RS)–5–(Pirrolidin–1–ilcarbonil)–2–{[5–(trifluorometil)piridin–2–il]metil}–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (racemato)



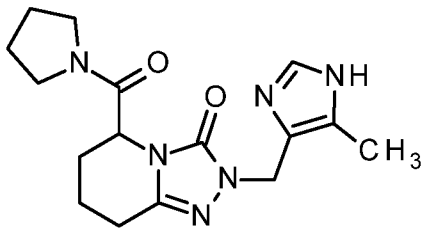
(5RS)–5–(Pirrolidin–1–ilcarbonil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (racemato) (40,0 mg, 169 µmol) se cargó inicialmente en acetonitrilo (2,0 ml). Carbonato de cesio (82,7 mg, 254 µmol) y 2–(bromometil)–5–(trifluorometil)piridina (44,7 mg, 186 µmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar durante la noche, la mezcla de reacción se mezcló a temperatura ambiente con agua, ácido clorhídrico acuoso 1 N y acetato de etilo. La fase orgánica se removió y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_18, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 44,6 mg (67% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,22 min; MS (ESIpos): m /z = 396 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (0,72), 0,147 (0,71), 1,726 (2,72), 1,738 (3,10), 1,775 (4,76), 1,792 (7,48), 1,809 (5,64), 1,826 (1,77), 1,894 (1,55), 1,911 (4,76), 1,928 (5,91), 1,945 (3,79), 1,962 (1,18), 2,025 (2,84), 2,053 (1,90), 2,328 (0,88), 2,366 (0,64), 2,564 (2,98), 2,574 (2,44), 2,589 (2,03), 2,601 (2,01), 2,613 (3,47), 2,625 (1,98), 2,655 (1,38), 2,669 (1,43), 2,710 (0,77), 3,236 (0,95), 3,253 (1,97), 3,265 (2,17), 3,282 (3,78), 3,329 (2,27), 3,347 (3,67), 3,364 (2,07), 3,377 (2,12), 3,395 (1,00), 3,450 (1,06), 3,467 (2,41), 3,492 (3,06), 3,509 (1,38), 3,599 (1,44), 3,615 (2,87), 3,632 (1,84), 3,640 (2,24), 3,657 (1,00), 4,760 (2,66), 4,775 (3,67), 4,784 (2,76), 5,026 (16,00), 7,383 (4,73), 7,403 (4,96), 8,212 (3,24), 8,233 (3,24), 8,929 (5,73).

Ejemplo 24

(5RS)–2–[(5–Metil–1H–imidazol–4–il)metil]–5–(pirrolidin–1–ilcarbonil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (racemato)



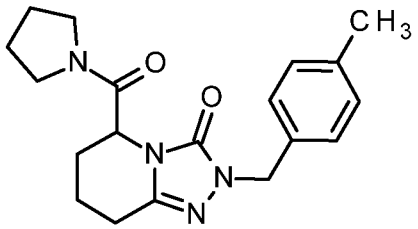
(5RS)–5–(Pirrolidin–1–ilcarbonil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (racemato) (30,0 mg, 127 µmol) se cargó inicialmente en acetonitrilo (2,0 ml). Carbonato de cesio (165 mg, 508 µmol) y clorhidrato de 4–(clorometil)–5–metil–1H–imidazol (25,5 mg, 152 µmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar a reflujo durante la noche, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Procedimiento 12). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 1,80 mg (4% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 0,46 min; MS (ESIpos): m /z = 331 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (600 MHz, METANOL–d4) δ [ppm]: 1,814 (0,43), 1,823 (0,63), 1,828 (0,65), 1,833 (0,66), 1,839 (0,65), 1,849 (0,45), 1,856 (0,44), 1,864 (0,53), 1,867 (0,51), 1,872 (0,54), 1,880 (0,52), 1,889 (0,64), 1,895 (0,58), 1,902 (1,23), 1,906 (1,24), 1,913 (1,77), 1,917 (1,61), 1,925 (1,40), 1,928 (1,26), 1,939 (0,67), 2,019 (0,61), 2,029 (1,55), 2,040 (2,38), 2,052 (2,28), 2,063 (1,50), 2,072 (0,63), 2,137 (0,43), 2,143 (0,44), 2,148 (0,46), 2,154 (0,67), 2,161 (0,70), 2,166 (0,75), 2,171 (0,63), 2,178 (0,46), 2,189 (0,40), 2,195 (0,45), 2,217 (0,59), 2,228 (16,00), 2,575 (0,42), 2,584 (0,47), 2,590 (0,45), 2,603 (0,80), 2,613 (0,74), 2,619 (0,77), 2,628 (0,61), 2,681 (0,63), 2,690 (1,26), 2,699 (0,63), 2,709 (0,40), 2,718 (0,74), 3,363 (0,46), 3,374 (0,82), 3,383 (0,74), 3,394 (1,07), 3,406 (0,57), 3,504 (0,62), 3,516 (1,20), 3,524 (0,65), 3,528 (0,81), 3,531 (0,72), 3,536 (1,03), 3,543 (1,03), 3,548 (1,12), 3,554 (0,65), 3,560 (1,06), 3,571 (0,53), 3,756 (0,54), 3,767 (0,99), 3,772 (0,62), 3,778 (0,65), 3,784 (0,84), 3,795 (0,44), 4,630 (0,69), 4,770 (1,70), 4,785 (1,45), 4,796 (4,48), 4,802 (1,53), 4,862 (2,68), 5,491 (5,22), 7,477 (4,91).

Ejemplo 25

(5RS)–2–(4–Metilbencil)–5–(pirrolidin–1–ilcarbonil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (racemato)



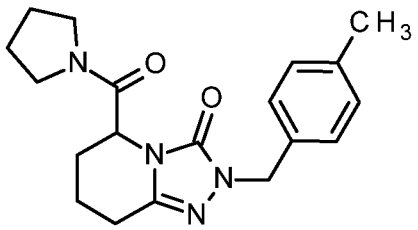
(5RS)–2–(4–Metilbencil)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (racemato) (436 mg, 1,52 mmol) se disolvió en 10 ml de THF. Trietilamina (420 µl, 3,0 mmol), HATU (865 mg, 2,28 mmol) y pirrolidina (150 µl, 1,8 mmol) se añadieron y la mezcla se agitó bajo argón a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en DMSO/acetonitrilo/agua y se separó en 2 lotes por HPLC preparativa (columna: Kromasil C_18, 250 x 30 mm, 10 µm, eluyente: acetonitrilo (B)/agua + 0,1% de TFA (A), gradiente: 0 min 90% de A, 6min90% de A, 27 min 5% de A, 38 min 5% de A, 38 min 5% de A, 39 min 90% de A; tasa de flujo: 50 ml/min, detector: 210 nm). Las fracciones combinadas que contenían producto se concentraron otra vez y se secó a presión reducida. En esta forma, se obtuvieron 430 mg (83% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,73 min; MS (ESIpos): m /z = 341 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d_6): δ [ppm] = 1,61 – 1,83 (m, 4H), 1,86 – 2,10 (m, 4H), 2,27 (s, 3H), 2,42 – 2,65 (m, 2H, parcialmente cubierto por señal de solvente), 3,20 – 3,30 (m, 1H), 3,30 – 3,41 (m, 1H), 3,47 (dt, 1H), 3,62 (dt, 1H), 4,68 – 4,79 (m, 3H), 7,07 – 7,16 (m, 4H).

Ejemplo 26

(5RS)–2–(4–Metilbencil)–5–(pirrolidin–1–ilcarbonil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (enantiómero 2)



(5RS)–2–(4–Metilbencil)–5–(pirrolidin–1–ilcarbonil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (racemato) se separó por SFC preparativa quiral [preparación de la muestra: 1220 mg disuelto en 50 ml de metanol/acetonitrilo; volumen de inyección: 2,0 ml; columna: Daicel Chiralcel® OD–H 5 µm, 250 x 50 mm; eluyente: CO2/etanol: isocrático 20% etanol, tasa de flujo: 80 ml/min; temperatura 40 ºC; detección UV: 210 nm]. Después de la separación, se aislaron 494 mg de enantiómero 1, que se eluyó primero y 487 mg de enantiómero 2, que se eluyó más tarde.

Enantiómero 2:

Rotación específica: –25,70 (589 nm, 0,4150 g/100 cm^3 MeOH)

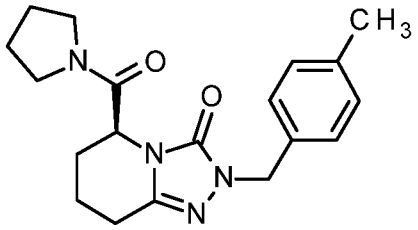
HPLC quiral analítica: R_t = 4,27 min, e.e. = 100% [columna: Daicel Chiralcel® ID–3 3µm 50 x 4,6 mm; eluyente: isohexano/isopropanol 1:1; tasa de flujo: 1 ml/min; detección UV: 220 nm]

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,33 min; MS (ESIpos): m /z = 341 $[M+H]^+$

1H–RMN (400 MHz, DMSO–d6): δ [ppm] = 1,61 – 1,83 (m, 4H), 1,87 – 2,10 (m, 4H), 2,27 (s, 3H), 2,47 – 2,70 (m, 2H, parcialmente cubierto por señal de solvente), 3,21 – 3,30 (m, 1H), 3,30 – 3,67 (m, 3H, parcialmente superpuesto por señal de agua), 4,69 – 4,81 (m, 3H), 7,08 – 7,16 (m, 4H).

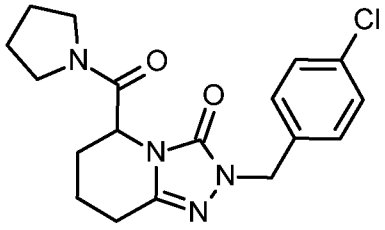
La configuración (5S) fue asignada sobre la base de la elucidación de la estructura cristalina para el Ejemplo 26.

(5S)–2–(4–Metilbencil)–5–(pirrolidin–1–ilcarbonil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona



Ejemplo 27

(5RS)–2–(4–clorobencil)–5–(pirrolidin–1–ilcarbonil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (racemato)



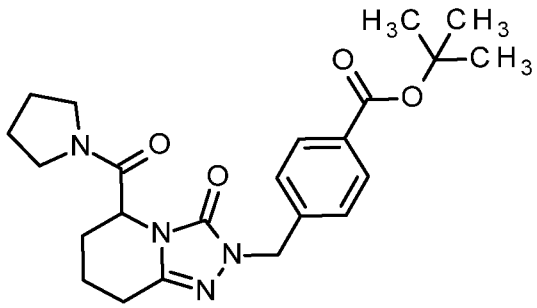
(5RS)–2–(4–clorobencil)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de metilo (racemato) (77,0 mg, 239 µmol) se cargó inicialmente en 1 ml de THF/agua, hidróxido de litio (28,7 mg, 1,20 mmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante un fin de semana. Para la elaboración, el THF se removió a presión reducida y el residuo acuoso se liofilizó. En esta forma, se obtuvieron 74 mg de la sal de litio del ácido carboxílico, que luego se convirtió directamente. Para este fin, el ácido carboxílico se liberó con ácido clorhídrico acuoso y se disolvió en 3 ml de THF. Trietilamina (66 µl, 470 µmol), HATU (135 mg, 356 µmol) y pirrolidina (24 µl, 280 µmol) se añadieron y la mezcla se agitó bajo argón a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se separó por HPLC preparativa (columna: Chromatorex, 125x40 mm 10 µm. Tasa de flujo: 50 ml/min. Gradiente (A = agua + 0,1% de ácido fórmico, B = acetonitrilo): 0 min 10% de B, 5 min 10% de B, 27 min 98% de B, 35 min 98% de B, 35,01 min 10% de B, 38 min 10% de B. Tiempo de corrida por separación 38 min. Detección: 210 nm). Las fracciones que contenían producto se concentraron, liofilizaron y se liberaron de residuos de solvente a presión reducida. En esta forma, se obtuvieron 64,3 mg (75% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,76 min; MS (ESIpos): m /z = 361 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d_6): δ [ppm] = 1,61 – 1,84 (m, 4H), 1,87 – 2,10 (m, 4H), 2,46 – 2,66 (m, 2H, parcialmente cubierto por señal de solvente), 3,21 – 3,40 (m, 2H, parcialmente superpuesto por señal de agua), 3,46 (dt, 1H), 3,62 (dt, 1H), 4,74 (dd, 1H), 4,75 – 4,85 (m, 2H), 7,22 – 7,28 (m, 2H), 7,37 – 7,43 (m, 2H).

Ejemplo 28

4–{[(5RS)–3–oxo–5–(pirrolidin–1–ilcarbonil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–2(3H)–il]metil}benzoato de ter–butilo (racemato)



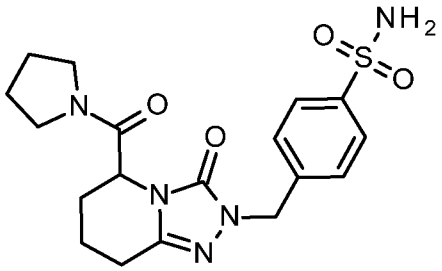
Ácido (5RS)–2–[4–(ter–Butoxicarbonil)bencil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (racemato) (246 mg, 88% de pureza, 580 µmol) se disolvió en 6,0 ml de THF. Trietilamina (240 µl, 1,7 mmol), HATU (287 mg, 754 µmol) y pirrolidina (58 µl, 700 µmol) se añadieron y la mezcla se agitó bajo argón a temperatura ambiente durante la noche. Para ulterior conversión, trietilamina (81 µl, 580 µmol), HATU (66,1 mg, 174 µmol) y pirrolidina (15 µl, 170 µmol) se añadieron una vez y la mezcla se agitó en las condiciones anteriores durante otras 2,5 h. Para la elaboración, la mezcla se diluyó con acetato de etilo/agua. Después de la extracción y la remoción de la fase orgánica, la fase acuosa se extrajo dos veces más con acetato de etilo. Las fases orgánicas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secaron sobre sulfato de sodio. El residuo que quedó después de la concentración a presión reducida se disolvió en DMSO/acetonitrilo/agua y se separó en 2 lotes por HPLC preparativa (columna: Kromasil C_18, 125 x 30 mm, 10 µm, eluyente: acetonitrilo (B)/agua + 0,1% de TFA (A), gradiente: 0 min 90% de A, 6 min 90% de A, 18 min 5% de A, 20 min 5% de A, 21 min 90% de A, tasa de flujo: 75 ml/min, detector: 210 nm). Las fracciones combinadas que contenían producto se concentraron y el producto crudo se dividió una vez entre agua y acetato de etilo. A partir de la fase orgánica, tras secar, concentrar y secar a presión reducida, se obtuvieron 235 mg (103% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,92 min; MS (ESIpos): m /z = 427 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d_6): δ [ppm] = 1,54 (s, 9H), 1,62 – 1,85 (m, 4H), 1,87 – 2,10 (m, 4H), 2,47 – 2,67 (m, 2H, parcialmente cubierto por señal de solvente), 3,22 – 3,40 (m, 2H, parcialmente superpuesto por señal de agua), 3,47 (dt, 1H), 3,62 (dt, 1H), 4,75 (dd, 1H), 4,88 (s, 2H), 7,30 – 7,36 (m, 2H), 7,83 – 7,89 (m, 2H).

Ejemplo 29

4–{[(5RS)–3–Oxo–5–(pirrolidin–1–ilcarbonil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–2(3H)–il]metil}bencensulfonamida (racemato)



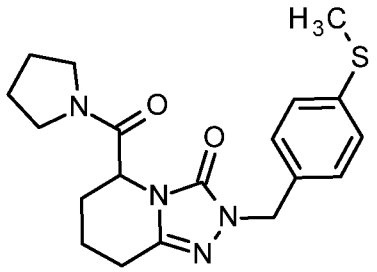
Ácido (5RS)–3–Oxo–2–(4–sulfamoilbencil)–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (racemato) (30,0 mg, 85,1 µmol) se disolvió en 2,0 ml de DMF. Trietilamina (24 µl, 170 µmol), HATU (48,6 mg, 128 µmol) y pirrolidina (8,5 µl, 100 µmol) se añadieron y la mezcla se agitó bajo argón a temperatura ambiente durante la noche. Para la elaboración y purificación, la mezcla se separó directamente por HPLC preparativa (columna: Chromatorex, 125 x 30 mm 10 µm. Tasa de flujo: 50 ml/min. Gradiente (A = agua + 0,1% de ácido fórmico, B = acetonitrilo). Tiempo de corrida por separación 38 min. 0 min 0% de B, 6 min 10% de B, 27 min 95% de B, 38 min 95% de B, 40 min 0% de B. Detección: 210 nm). Las fracciones combinadas que contenían producto se liofilizaron. En esta forma, se obtuvieron 7,60 mg (22% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 6): R_t = 0,99 min; MS (ESIpos): m /z = 406 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d_6): δ [ppm] = 1,60 – 1,85 (m, 4H), 1,85 – 2,12 (m, 4H), 2,40 – 2,69 (m, 2H, parcialmente cubierto por señal de solvente), 3,20 – 3,31 (m, 1H), 3,31 – 3,58 (m, 2H, parcialmente superpuesto por señal de agua), 3,62 (dt, 1H), 4,75 (dd, 1H), 4,89 (s, 2H), 7,32 (s, 2H), 7,40 (d, 2H), 7,78 (d, 2H).

Ejemplo 30

(5RS)–2–[4–(Metilsulfanil)bencil]–5–(pirrolidin–1–ilcarbonil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (racemato)



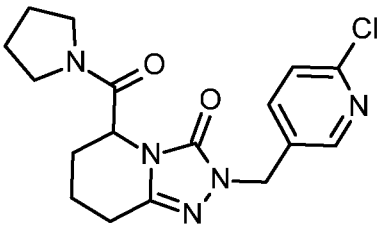
Ácido (5RS)–2–[4–(Metilsulfanil)bencil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (racemato) (136 mg, 95% de pureza, 405 µmol) se disolvió en 4,0 ml de THF. Trietilamina (170 µl, 1,2 mmol), HATU (200 mg, 526 µmol) y pirrolidina (41 µl, 490 µmol) se añadieron y la mezcla se agitó bajo argón a temperatura ambiente durante un fin de semana. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se extrajo en acetonitrilo/agua y se separó por HPLC preparativa (columna: Kromasil C_{18}, 125 x 30 mm, 10 µm, eluyente: acetonitrilo (B)/agua + 0,1% de TFA (A), gradiente: 0 min 90% de A, 6 min 90% de A, 18 min 5% de A, 20 min 5% de A, 21 min 90% de A, tasa de flujo: 75 ml/min, detector: 210 nm). Las fracciones que contenían producto se combinaron, se concentraron y se secaron a presión reducida. En esta forma, se obtuvieron 85,0 mg (55% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,75 min; MS (ESIpos): m /z = 373 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d_6): δ [ppm] = 1,61 – 1,84 (m, 4H), 1,88 – 2,10 (m, 4H), 2,45 (s, 3H), 2,47 – 2,67 (m, 2H, parcialmente cubierto por señal de solvente), 3,26 (dt, 1H), 3,36 (dt, 1H), 3,47 (dt, 1H), 3,65 (dt, 1H, parcialmente superpuesto por señal de agua), 4,70 – 4,80 (m, 3H), 7,15 – 7,25 (m, 4H).

Ejemplo 31

(5RS)–2–[(6–cloropiridin–3–il)metil]–5–(pirrolidin–1–ilcarbonil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (racemato)



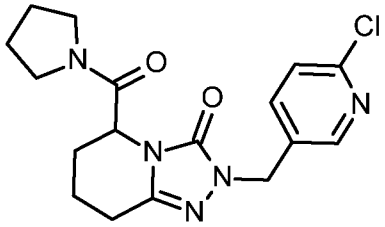
Ácido (5RS)–2–[(6–cloropiridin–3–il)metil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (racemato) (1,59 g, 92% de pureza, 4,74 mmol) se disolvió en 25 ml de THF. Trietilamina (2,0 ml, 14 mmol), HATU (2,34 g, 6,16 mmol) y pirrolidina (470 µl, 5,7 mmol) se añadieron y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante un fin de semana. Para la elaboración, la mezcla se añadió a agua, saturada con cloruro de sodio y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (cartucho PuriFlash 100g de gel de sílice diclorometano/metanol 20:1, detector: 214 nm). En esta forma, se obtuvieron 1,11 g (65% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,04 min; MS (ESIpos): m /z = 362 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d_6): δ [ppm] = 1,59 – 1,86 (m, 4H), 1,86 – 2,10 (m, 4H), 2,53 – 2,71 (m, 2H, parcialmente cubierto por señal de solvente), 3,21 – 3,41 (m, 2H, parcialmente superpuesto por señal de agua), 3,47 (dt, 1H), 3,62 (dt, 1H), 4,74 (dd, 1H), 4,88 (s, 2H), 7,51 (d, 1H), 7,70 (dd, 1H), 8,30 (d, 1H). El espectro muestra señales amplias para iones trimetilamonio a 1,15 ppm y a 3,05 ppm.

Ejemplo 32

(5RS)–2–[(6–cloropiridin–3–il)metil]–5–(pirrolidin–1–ilcarbonil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (enantiómero 2)



(5RS)–2–[(6–cloropiridin–3–il)metil]–5–(pirrolidin–1–ilcarbonil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (racemato) se separó por SFC preparativa quiral [preparación de la muestra: 400 mg disuelto en 15 ml de etanol; volumen de inyección: 4,0 ml; columna: Daicel Chiralpak® AD SFC 5 µm, 250 x 50 mm; eluyente: CO2/etanol: isocrático 35% etanol, tasa de flujo: 80 ml/min; temperatura 40 ºC; detección UV: 210 nm]. Después de la separación y liofilización de los productos, se aislaron 144 mg de enantiómero 1, que se eluyó primero y 138 mg de enantiómero 2, que se eluyó más tarde.

Enantiómero 2:

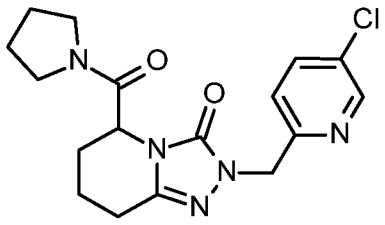
SFC quiral analítica: R_t = 3,41 min, e.e. = 100% [columna: Daicel Chiralcel® AD; eluyente: CO2/Etanol 60:40; tasa de flujo: 3 ml etanol/min; detección UV: 210 nm]

LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,60 min; MS (ESIpos): m /z = 362 $[M+H]^+$

1H–RMN (400 MHz, DMSO–d6): δ [ppm] = 1,59 – 1,85 (m, 4H), 1,87 – 2,10 (m, 4H), 2,47 – 2,68 (m, 2H, parcialmente cubierto por señal de solvente), 3,22 – 3,31 (m, 1H), 3,31 – 3,40 (m, 1H), 3,47 (dt, 1H), 3,62 (dt, 1H), 4,74 (dd, 1H), 4,88 (s, 2H), 7,51 (d, 1H), 7,70 (dd, 1H), 8,30 (d, 1H).

Ejemplo 33

(5RS)–2–[(5–cloropiridin–2–il)metil]–5–(pirrolidin–1–ilcarbonil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (racemato)



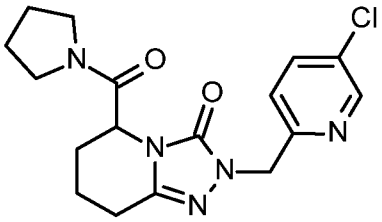
Ácido (5RS)–2–[(5–cloropiridin–2–il)metil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (racemato) (220 mg, 81% de pureza, 574 µmol) se disolvió en 3,0 ml de THF. Trietilamina (400 µl, 2,9 mmol), HATU (284 mg, 746 µmol) y pirrolidina (57 µl, 690 µmol) se añadieron y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Para la elaboración, la mezcla se añadió a agua, saturada con cloruro de sodio y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El residuo se separó por HPLC preparativa (columna: Chromatorex, 125 x 30 mm 10 µm. Tasa de flujo: 50 ml/min. Gradiente (A = agua + 0,1% de ácido fórmico, B = acetonitrilo). Tiempo de corrida por separación 38 min. Detección: 210 nm => 0 min 0% de B, 6 min 10% de B, 27 min 95% de B, 38 min 95 % de B, 40 min 0% de B). En esta forma, se obtuvieron 177 mg (85% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,09 min; MS (ESIpos): m /z = 362 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (500 MHz, DMSO–d_6): δ [ppm] = 1,64 – 1,83 (m, 4H), 1,87 – 2,11 (m, 4H), 2,46 – 2,66 (m, 2H, parcialmente cubierto por señal de solvente), 3,22 – 3,43 (m, 2H, parcialmente superpuesto por señal de agua), 3,48 (dt, 1H), 3,62 (dt, 1H), 4,76 (dd, 1H), 4,87 – 4,95 (m, 2H), 7,21 (d, 1H), 7,92 (dd, 1H), 8,57 (d, 1H).

Ejemplo 34

(5RS)–2–[(5–cloropiridin–2–il)metil]–5–(pirrolidin–1–ilcarbonil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (enantiómero 2)



(5RS)–2–[(5–cloropiridin–2–il)metil]–5–(pirrolidin–1–ilcarbonil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (racemato) se separó por cromatografía líquida preparativa quiral [preparación de la muestra: 220 mg disuelto en 12 ml de warm isopropanol; volumen de inyección: 0,5 ml; columna: Daicel Chirapak® AS–H 5 µm, 250 x 50 mm; eluyente: isohexano/isopropanol: isocrático 50% de isopropanol, tasa de flujo: 15,0 ml/min; temperatura 25 ºC; detección UV: 210 nm]. Después de la separación, se aislaron 69 mg de enantiómero 1, que se eluyó primero y 66 mg de enantiómero 2, que se eluyó más tarde.

Enantiómero 2:

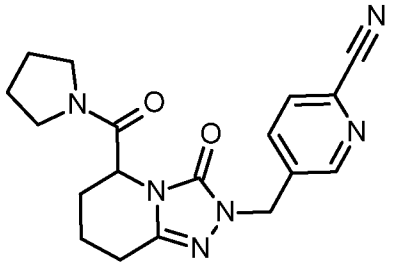
HPLC quiral analítica: R_t = 1,40 min, e.e. = 100% [columna: Daicel Chiralcel® AS–3 3µm 50 x 4,6 mm; eluyente: isohexano/isopropanol 1:1; tasa de flujo: 1 ml/min; detección UV: 220 nm]

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,06 min; MS (ESIpos): m /z = 362 $[M+H]^+$

1H–RMN (400 MHz, DMSO–d6): δ [ppm] = 1,62 – 1,86 (m, 4H), 1,86 – 2,14 (m, 4H), 2,47 – 2,69 (m, 2H, parcialmente cubierto por señal de solvente), 3,21 – 3,42 (m, 2H, parcialmente superpuesto por señal de agua), 3,47 (dt, 1H), 3,62 (dt, 1H), 4,76 (dd, 1H), 4,86 – 4,96 (m, 2H), 7,21 (d, 1H), 7,92 (dd, 1H), 8,57 (d, 1H).

Ejemplo 35

5–{[(5RS)–3–Oxo–5–(pirrolidin–1–ilcarbonil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–2(3H)–il]metil}piridin–2–carbonitrilo (racemato)



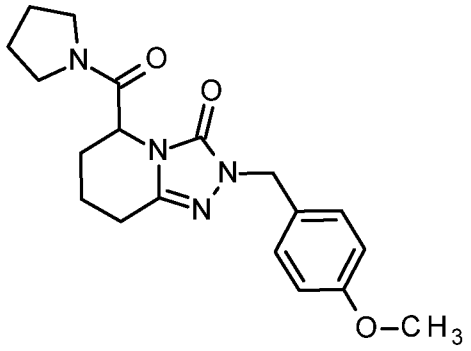
Ácido (5RS)–2–[(6–Cianopiridin–3–il)metil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (racemato) (190 mg, 70% de pureza, 444 µmol) se disolvió en 4,0 ml de THF. Trietilamina (190 µl, 1,3 mmol), HATU (220 mg, 578 µmol) y pirrolidina (45 µl, 530 µmol) se añadieron y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante un fin de semana. Para la elaboración, la mezcla se concentró y el residuo resultante se extrajo en acetonitrilo/agua y se separó por HPLC preparativa (columna: Kromasil C_18, 125 x 30 mm, 10 µm, eluyente: acetonitrilo (B)/agua (A, neutral), gradiente: 0 min 90% de A, 6 min 90% de A, 18 min 5% de A, 20 min 5% de A, 21 min 90% de A, tasa de flujo: 75 ml/min, detector: 210 nm). Las fracciones que contenían el producto se combinaron, se concentraron y se secaron. En esta forma, se obtuvieron 80,0 mg (51% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,55 min; MS (ESIpos): m /z = 353 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d_6): δ [ppm] = 1,59 – 1,84 (m, 4H), 1,86 – 2,11 (m, 4H), 2,46 – 2,69 (m, 2H, parcialmente cubierto por señal de solvente), 3,22 – 3,40 (m, 2H, parcialmente superpuesto por señal de agua), 3,47 (dt, 1H), 3,62 (dt, 1H), 4,76 (dd, 1H), 4,95 – 5,05 (m, 2H), 7,84 (dd, 1H), 8,04 (d, 1H), 8,62 (d, 1H).

Ejemplo 36

(5RS)–2–(4–Metoxibencil)–5–(pirrolidin–1–ilcarbonil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (racemato)



Ácido (5RS)–2–(4–Metoxibencil)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (racemato) (1,67 g, 80% de pureza, 4,40 mmol) se disolvió en DMF (10 ml). Trietilamina (1,2 ml, 8,8 mmol), HATU (2,51 g, 6,61 mmol) y pirrolidina (440 µl, 5,3 mmol) se añadieron y la mezcla se agitó bajo argón a temperatura ambiente durante la noche. Para la elaboración, la mezcla se mezcló con agua, saturada con cloruro de sodio y se extrajo tres veces con 30 ml cada vez de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo restante se separó en 3 inyecciones por HPLC preparativa (columna: Chromatorex, 125x40 mm 10 µm. Tasa de flujo: 50 ml/min. Gradiente (A = agua + 0,1% de ácido fórmico, B = acetonitrilo). Tiempo de corrida por separación 38 min. Detección: 210 nm => 0 min 0% de B, 6 min 10% de B, 27 min 95% de B, 38 min 95 % de B, 40 min 0% de B =>). Al concentrar las fracciones que contenían producto, se obtuvieron 830 mg (97% de pureza, 51% de la teoría) del compuesto del título.

La mayor parte se usó luego como intermediario sin ulterior purificación.

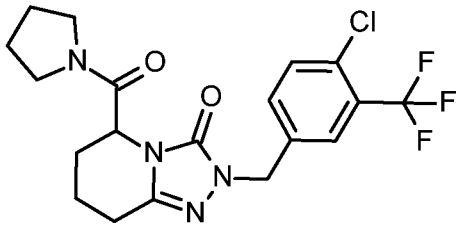
Aproximadamente 15 mg se purificaron una vez en las condiciones anteriores por HPLC preparativa para dar 33 mg del compuesto del título, 100% de la teoría de acuerdo con LC–MS.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,16 min; MS (ESIpos): m /z = 357 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d_6): δ [ppm] = 1,62 – 1,83 (m, 4H), 1,88 – 2,08 (m, 4H), 2,45 – 2,64 (m, 2H, parcialmente cubierto por señal de solvente), 3,21 – 3,40 (m, 2H, parcialmente superpuesto por señal de agua) 3,46 (dt, 1H), 3,62 (dt, 1H), 3,73 (s, 3H), 4,66 – 4,77 (m, 3H), 6,85 – 6,91 (m, 2H), 7,13 – 7,20 (m, 2H).

Ejemplo 37

(5RS)–2–[4–cloro–3–(trifluorometoxi)bencil]–5–(pirrolidin–1–ilcarbonil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (racemato)



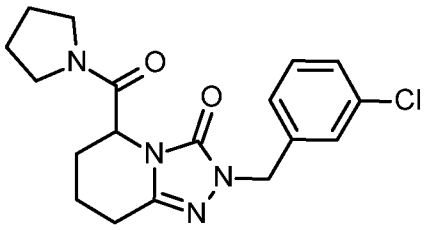
Ácido (5RS)–2–[4–cloro–3–(trifluorometil)bencil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (racemato) (138 mg, 367 µmol) se disolvió en 4,0 ml de THF. Trietilamina (110 µl, 810 µmol), HATU (182 mg, 477 µmol) y pirrolidina (37 µl, 440 µmol) se añadieron y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Para la elaboración, la mezcla de reacción se concentró y el residuo resultante se extrajo en acetonitrilo/agua y se separó por HPLC preparativa (columna: Kromasil C_18, 125 x 30 mm, 10 µm, eluyente: acetonitrilo (B)/agua + 0,1% de TFA (A), gradiente: 0 min 90% de A, 6 min 90% de A, 18 min 5% de A, 20 min 5% de A, 21 min 90% de A, tasa de flujo: 75 ml/min, detector: 210 nm). Las fracciones que contenían el producto se combinaron, se concentraron y se secaron. En esta forma, se obtuvieron 121 mg (77% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,66 min; MS (ESIpos): m /z = 429 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d_6): δ [ppm] = 1,60 – 1,85 (m, 4H), 1,87 – 2,11 (m, 4H), 2,47 – 2,69 (m, 2H, parcialmente cubierto por señal de solvente), 3,21 – 3,57 (m, 3H, parcialmente superpuesto por señal de agua), 3,62 (dt, 1H), 4,75 (dd, 1H), 4,92 (s, 2H), 7,51 (dd, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,76 (d, 1H).

Ejemplo 38

(5RS)–2–(3–clorobencil)–5–(pirrolidin–1–ilcarbonil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (racemato)



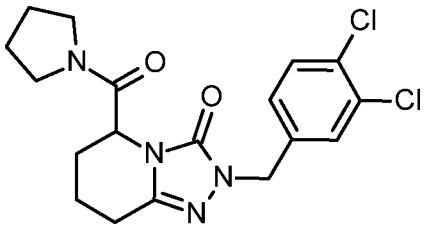
Ácido (5RS)–2–(3–clorobencil)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (racemato) (110 mg, 83% de pureza, 297 µmol) se disolvió en 3,5 ml de THF. Trietilamina (91 µl, 650 µmol), HATU (147 mg, 386 µmol) y pirrolidina (30 µl, 360 µmol) se añadieron y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Para la elaboración, la mezcla se concentró y el residuo resultante se extrajo en acetonitrilo/agua y se separó por HPLC preparativa (columna: Kromasil C_18, 125 x 30 mm, 10 µm, eluyente: acetonitrilo (B)/agua + 0,1% de TFA (A), gradiente: 0 min 90% de A, 6 min 90% de A, 18 min 5% de A, 20 min 5% de A, 21 min 90% de A, tasa de flujo: 75 ml/min, detector: 210 nm). Las fracciones que contenían el producto se combinaron, se concentraron y se secaron. Esto dio 80,3 mg (75% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,39 min; MS (ESIpos): m /z = 361 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d_6): δ [ppm] = 1,61 – 1,84 (m, 4H), 1,88 – 2,11 (m, 4H), 2,47 – 2,68 (m, 2H, parcialmente cubierto por señal de solvente), 3,26 (dt, 1H), 3,36 (dt, 1H), 3,47 (dt, 1H), 3,62 (dt, 1H, parcialmente superpuesto por señal de agua),, 4,75 (dd, 1H), 4,83 (s, 2H), 7,19 (br d, 1H), 7,29 (br s, 1H), 7,32 – 7,40 (m, 2H).

Ejemplo 39

(5RS)–2–(3,4–Diclorobencil)–5–(pirrolidin–1–ilcarbonil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (racemato)



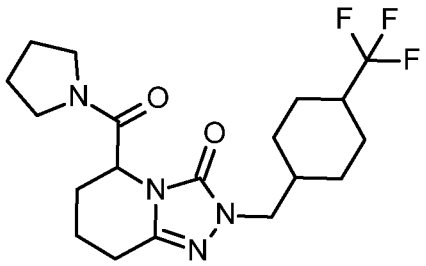
(5RS)–2–(3,4–Diclorobencil)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (racemato) (120 mg, 80% de pureza, 281 µmol) se disolvió en 3,0 ml de THF. Trietilamina (86 µl, 620 µmol), HATU (139 mg, 365 µmol) y pirrolidina (28 µl, 340 µmol) se añadieron y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Para la elaboración, la mezcla se concentró y el residuo resultante se extrajo en acetonitrilo/agua y se separó por HPLC preparativa (columna: Kromasil C_18, 125 x 30 mm, 10 µm, eluyente: acetonitrilo (B)/agua + 0,1% de TFA (A), gradiente: 0 min 90% de A, 6 min 90% de A, 18 min 5% de A, 20 min 5% de A, 21 min 90% de A, tasa de flujo: 75 ml/min, detector: 210 nm). Las fracciones que contenían el producto se combinaron, se concentraron y se secaron. Esto dio 113 mg (97% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,84 min; MS (ESIpos): m /z = 395 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d_6): δ [ppm] = 1,60 – 1,84 (m, 4H), 1,85 – 2,10 (m, 4H), 2,45 – 2,67 (m, 2H, parcialmente cubierto por señal de solvente), 3,21 – 3,51 (m, 3H, parcialmente superpuesto por señal de agua), 3,62 (dt, 1H), 4,75 (dd, 1H), 4,83 (s, 2H), 7,22 (dd, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,62 (d, 1H).

Ejemplo 40

(5RS)–5–(Pirrolidin–1–ilcarbonil)–2–{[4–(trifluorometil)ciclohexil]metil}–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (mezcla diastereomérica; 4 isómeros)



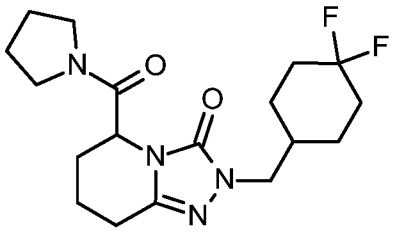
Ácido (5RS)–3–Oxo–2–{[4–(trifluorometil)ciclohexil]metil}–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (mezcla diastereomérica; 4 isómeros) (326 mg, 939 µmol) se disolvió en 10 ml de THF. Trietilamina (260 µl, 1,9 mmol), HATU (464 mg, 1,22 mmol) y pirrolidina (94 µl, 1,1 mmol) se añadieron y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Para la elaboración, la mezcla se mezcló con agua y luego se concentró y el residuo resultante se extrajo en acetonitrilo/agua y se separó por HPLC preparativa (columna: Kromasil C_{18}, 125 x 30 mm, 10 µm, eluyente: acetonitrilo (B)/agua + 0,1% de TFA (A), gradiente: 0 min 90% de A, 6 min 90% de A, 18 min 5% de A, 20 min 5% de A, 21 min 90% de A, tasa de flujo: 75 ml/min, detector: 210 nm). Las fracciones que contenían el producto se combinaron, se concentraron y se secaron. En esta forma, 90,2 mg (24% de la teoría) del compuesto del título Se obtuvieron en forma de una mezcla cis/trans racémica.

LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,90 min; MS (ESIpos): m /z = 401 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d_6): δ [ppm] = 0,89 – 1,08 (m, 1H), 1,10 – 1,26 (m, 1H), 1,43 – 2,10 (m, 15H), 2,11 – 2,34 (m, 1H), 2,45 – 2,69 (m, 2H, parcialmente cubierto por señal de solvente), 3,20 – 3,29 (m, 1H), 3,29 – 3,72 (m, 5H, parcialmente superpuesto por señal de agua), 4,67 – 4,74 (m, 1H).

Ejemplo 41

(5RS)–2–[(4,4–Difluorociclohexil)metil]–5–(pirrolidin–1–ilcarbonil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (racemato)



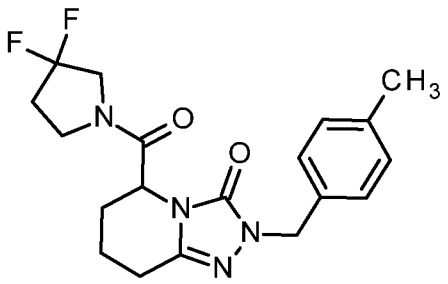
Ácido (5RS)–2–[(4,4–Difluorociclohexil)metil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (racemato) (30,5 mg, 96,7 µmol) se disolvió en 1,0 ml de THF. Trietilamina (27 µl, 1,90 µmol), HATU (47,8 mg, 126 µmol) y pirrolidina (9,7 µl, 120 µmol) se añadieron y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Para la elaboración, la mezcla se mezcló con agua y luego se concentró y el residuo resultante se extrajo en acetonitrilo/agua y se separó por HPLC preparativa (columna: Kromasil C_{18}, 125 x 30 mm, 10 µm, eluyente: acetonitrilo (B)/agua + 0,1% de TFA (A), gradiente: 0 min 90% de A, 6 min 90% de A, 18 min 5% de A, 20 min 5% de A, 21 min 90% de A, tasa de flujo: 75 ml/min, detector: 210 nm). Las fracciones que contenían el producto se combinaron, se concentraron y se secaron. En esta forma, se obtuvieron 17,6 mg (49% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,77 min; MS (ESIpos): m /z = 369 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d_6): δ [ppm] = 1,12 – 1,27 (m, 2H), 1,61 – 2,09 (m, 15H), 2,47 – 2,68 (m, 2H, parcialmente cubierto por señal de solvente), 3,25 (dt, 1H), 3,34 (dt, 1H), 3,41 – ca. 3,70 (m, 4H, parcialmente superpuesto por señal de agua), 4,70 (dd, 1H).

Ejemplo 42

(5RS)–5–[(3,3–Difluoropirrolidin–1–il)carbonil]–2–(4–metilbencil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (racemato)



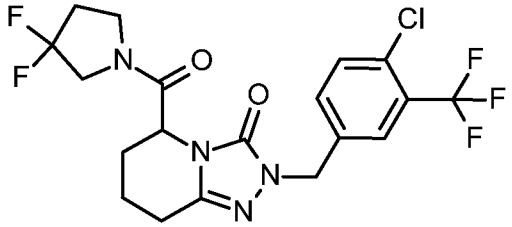
Ácido (5RS)–2–(4–Metilbencil)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (racemato) (36,0 mg, 124 µmol) se disolvió en 1,3 ml de THF. Trietilamina (57 µl, 410 µmol), HATU (70,7 mg, 186 µmol) y clorhidrato de 3,3–difluoropirrolidina (21,4 mg, 149 µmol) se añadieron y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Para la elaboración, la mezcla se concentró y el residuo resultante se disolvió en DMSO/acetonitrilo/agua y se separó por HPLC preparativa (columna: Kromasil C_{18}, 250 x 30 mm, 10 µm, eluyente: acetonitrilo (B)/agua + 0,1% de TFA (A), gradiente: 0 min 90% de A, 6 min 90% de A, 27 min 5% de A, 38 min 5% de A, 38 min 5% de A, 39 min 90% de A; tasa de flujo: 50 ml/min, detector: 210 nm). Las fracciones que contenían el producto se combinaron, se concentraron y se secaron. Esto dio 26,4 mg (57% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS ((Procedimiento 3): R_t = 1,46 min; MS (ESIpos): m /z = 377 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d_6): δ [ppm] = 1,59 – 1,78 (m, 2H), 1,90 – 2,12 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,35 – 2,66 (m, 4H, parcialmente cubierto por señal de solvente), 3,32 – 4,24 (m, 4H, parcialmente superpuesto por señal de agua), 4,69 – 4,85 (m, 3H), 7,09 – 715 (m, 4H). Está presente una mezcla de rotámeros.

Ejemplo 43

(5RS)–2–[4–cloro–3–(trifluorometoxi)bencil]–5–[(3,3–difluoropirrolidin–1–il)carbonil]–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (racemato)



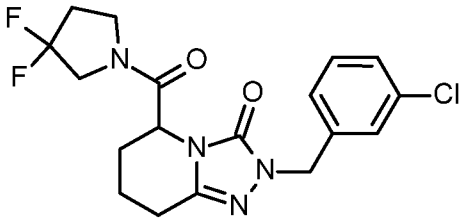
Ácido (5RS)–2–[4–cloro–3–(trifluorometil)bencil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (racemato) (138 mg, 367 µmol) se disolvió en 4,0 ml de THF. Trietilamina (160 µl, 1,2 mmol), HATU (182 mg, 477 µmol) y clorhidrato de 3,3–difluoropirrolidina (63,3 mg, 441 µmol) se añadieron y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Para la elaboración, la mezcla se concentró y el residuo resultante se disolvió en acetonitrilo/agua y se separó por HPLC preparativa (columna: Kromasil C_{18}, 125 x 30 mm, 10 µm, eluyente: acetonitrilo (B)/agua + 0,1% de TFA (A), gradiente: 0 min 90% de A, 6 min 90% de A, 18 min 5% de A, 20 min 5% de A, 21 min 90% de A, tasa de flujo: 75 ml/min, detector: 210 nm). Las fracciones que contenían el producto se combinaron, se concentraron y se secaron. En esta forma, se obtuvieron 135 mg (79% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,76 min; MS (ESIpos): m /z = 465 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d_6): δ [ppm] = 1,58 – 1,80 (m, 2H), 1,93 – 2,14 (m, 2H), 2,34 – 2,69 (m, 4H, parcialmente cubierto por señal de solvente), 3,41 – 4,26 (m, 4H, parcialmente superpuesto por señal de agua), 4,78 (dd, 0,5H), 4,85 (dd, 0,5H), 4,93 (s, 2H), 7,51 (dd, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,76 (d, 1H). Está presente una mezcla de rotámeros.

Ejemplo 44

(5RS)–2–(3–clorobencil)–5–[(3,3–difluoropirrolidin–1–il)carbonil]–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (racemato)



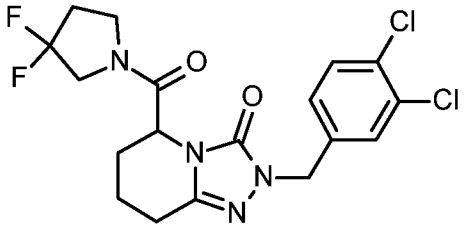
Ácido (5RS)–2–(3–clorobencil)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (racemato) (110 mg, 83% de pureza, 297 µmol) se disolvió en 3,5 ml de THF. Trietilamina (130 µl, 950 µmol), HATU (147 mg, 386 µmol) y clorhidrato de 3,3–difluoropirrolidina (51,1 mg, 356 µmol) se añadieron y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Para la elaboración, la mezcla se concentró y el residuo resultante se disolvió en acetonitrilo/agua y se separó por HPLC preparativa (columna: Kromasil C_{18}, 125 x 30 mm, 10 µm, eluyente: acetonitrilo (B)/agua + 0,1% de TFA (A), gradiente: 0 min 90% de A, 6 min 90% de A, 18 min 5% de A, 20 min 5% de A, 21 min 90% de A, tasa de flujo: 75 ml/min, detector: 210 nm). Las fracciones que contenían el producto se combinaron, se concentraron y se secaron. Esto dio 89,2 mg (76% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,52 min; MS (ESIpos): m /z = 397 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d_6): δ [ppm] = 1,59 – 1,81 (m, 2H), 1,92 – 2,14 (m, 2H), 2,35 – 2,69 (m, 4H, parcialmente cubierto por señal de solvente), ca. 3,43 – 4,25 (m, 4H, parcialmente superpuesto por señal de agua), 4,77 (dd, 0,5H), 4,80 – 4,89 (m, 2,5H), 7,19 (d, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,32 – 7,42 (m, 2H). Está presente una mezcla de rotámeros.

Ejemplo 45

(5RS)–2–(3,4–Diclorobencil)–5–[(3,3–difluoropirrolidin–1–il)carbonil]–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (racemato)



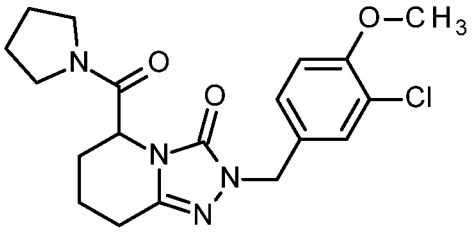
Ácido (5RS)–2–(3,4–Diclorobencil)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (racemato) (120 mg, 80% de pureza, 281 µmol) se disolvió en 3,5 ml de THF. Trietilamina (125 µl, 900 µmol), HATU (147 mg, 386 µmol) y clorhidrato de 3,3–difluoropirrolidina (48,3 mg, 337 µmol) se añadieron y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Para la elaboración, la mezcla se concentró y el residuo resultante se disolvió en acetonitrilo/agua y se separó por HPLC preparativa (columna: Kromasil C_{18}, 125 x 30 mm, 10 µm, eluyente: acetonitrilo (B)/agua + 0,1% de TFA (A), gradiente: 0 min 90% de A, 6 min 90% de A, 18 min 5% de A, 20 min 5% de A, 21 min 90% de A, tasa de flujo: 75 ml/min, detector: 210 nm). Las fracciones que contenían el producto se combinaron, se concentraron y se secaron. En esta forma, se obtuvieron 112 mg (90% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,68 min; MS (ESIpos): m /z = 431 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d_6): δ [ppm] = 1,59 – 1,80 (m, 2H), 1,92 – 2,14 (m, 2H), 2,34 – 2,69 (m, 4H, parcialmente cubierto por señal de solvente), 3,48 – 4,25 (m, 4H), 4,77 (dd, 0,5H) 4,81 – 4,89 (m, 2,5H), 7,22 (dd, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,62 (d, 1H). Está presente una mezcla de rotámeros.

Ejemplo 46

(5RS)–2–(3–cloro–4–metoxibencil)–5–(pirrolidin–1–ilcarbonil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (racemato)



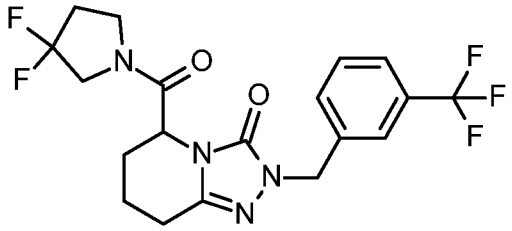
Ácido (5RS)–2–(3–cloro–4–metoxibencil)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico/ácido trifluoroacético (racemato) (70,0 mg, 155 µmol) se cargó inicialmente en THF (3,0 ml) y hexafluorofosfato de 1–[bis(dimetilamino)metilen]–1H–[1,2,3]triazolo[4,5–b]piridin–1–io 3–óxido (76,6 mg, 201 µmol) y trietilamina (110 µl, 770 µmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 min, la pirrolidina (16 µl, 190 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 45,3 mg (75% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,76 min; MS (ESIpos): m /z = 391 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,399 (1,48), 1,709 (3,03), 1,756 (1,37), 1,773 (4,59), 1,790 (8,04), 1,807 (6,19), 1,824 (1,87), 1,892 (1,96), 1,909 (5,76), 1,925 (7,26), 1,942 (5,02), 1,960 (1,89), 1,977 (2,42), 1,996 (1,92), 2,007 (1,53), 2,022 (1,92), 2,032 (1,45), 2,073 (0,76), 2,328 (0,59), 2,523 (4,16), 2,564 (2,07), 2,577 (1,91), 2,590 (3,62), 2,602 (2,05), 2,621 (0,90), 2,631 (1,41), 2,669 (0,57), 2,865 (0,84), 3,224 (1,07), 3,241 (2,33), 3,254 (2,24), 3,270 (4,01), 3,287 (1,82), 3,326 (1,86), 3,344 (4,00), 3,361 (2,11), 3,373 (2,39), 3,391 (1,09), 3,433 (1,24), 3,451 (2,64), 3,458 (2,04), 3,476 (3,38), 3,493 (1,52), 3,592 (1,52), 3,609 (3,26), 3,625 (1,85), 3,633 (2,56), 3,649 (1,34), 3,729 (0,70), 3,966 (1,62), 4,696 (0,90), 4,724 (3,54), 4,735 (15,25), 4,739 (16,00), 4,779 (0,92), 7,095 (6,08), 7,116 (10,56), 7,167 (5,32), 7,172 (5,46), 7,188 (2,99), 7,193 (3,23), 7,293 (9,06), 7,298 (8,15).

Ejemplo 47

(5RS)–5–[(3,3–Difluoropirrolidin–1–il)carbonil]–2–[3–(trifluorometil)bencil]–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (racemato)



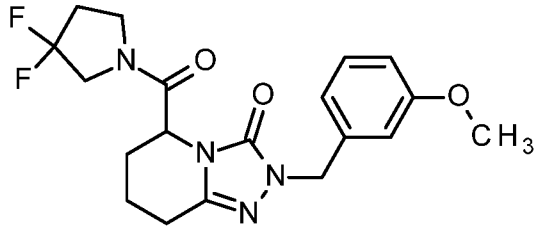
Ácido (5RS)–3–Oxo–2–[3–(trifluorometil)bencil]–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico/ácido trifluoroacético (racemato) (70,0 mg, 154 µmol) se cargó inicialmente en THF (2,6 ml) y hexafluorofosfato de 1–[bis(dimetilamino)metilen]–1H–[1,2,3]triazolo[4,5–b]piridin–1–io 3–óxido (76,0 mg, 200 µmol) y trietilamina (110 µl, 770 µmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 min, clorhidrato de 3,3–difluoropirrolidina (26,5 mg, 184 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 46,5 mg (70% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,86 min; MS (ESIpos): m /z = 431 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,150 (0,90), –0,008 (6,54), 0,008 (6,57), 0,146 (0,79), 1,730 (1,39), 2,012 (1,46), 2,327 (2,25), 2,366 (1,69), 2,523 (8,26), 2,567 (3,00), 2,590 (2,67), 2,609 (3,00), 2,670 (2,59), 2,710 (1,50), 3,537 (1,39), 3,556 (2,07), 3,567 (1,24), 3,671 (1,16), 3,703 (1,43), 3,738 (1,13), 3,770 (1,54), 3,807 (1,80), 3,894 (0,64), 3,913 (1,35), 3,938 (0,94), 3,991 (0,94), 4,180 (0,75), 4,206 (0,75), 4,766 (1,13), 4,783 (1,46), 4,791 (1,13), 4,849 (1,39), 4,931 (16,00), 7,506 (2,37), 7,525 (3,94), 7,572 (2,37), 7,591 (4,39), 7,615 (5,78), 7,648 (3,79), 7,667 (2,22).

Ejemplo 48

(5RS)–5–[(3,3–Difluoropirrolidin–1–il)carbonil]–2–(3–metoxibencil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (racemato)



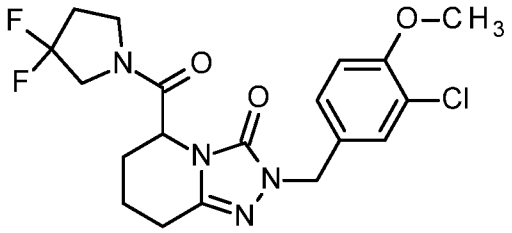
Ácido (5RS)–2–(3–Metoxibencil)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico/ácido trifluoroacético (racemato) (70,0 mg, 168 µmol) se cargó inicialmente en THF (3,0 ml) y hexafluorofosfato de 1–[bis(dimetilamino)metilen]–1H–[1,2,3]triazolo[4,5–b]piridin–1–io 3–óxido (82,9 mg, 218 µmol) y trietilamina (120 µl, 840 µmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 min, clorhidrato de 3,3–difluoropirrolidina (28,9 mg, 201 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 47,1 mg (72% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,75 min; MS (ESIpos): m /z = 393 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,176 (0,43), 1,664 (0,83), 1,676 (0,96), 1,688 (1,03), 1,702 (1,17), 1,715 (1,34), 1,724 (1,33), 1,969 (0,80), 1,978 (1,09), 1,992 (1,10), 2,002 (1,22), 2,009 (1,19), 2,026 (0,96), 2,037 (0,90), 2,045 (0,92), 2,052 (0,93), 2,062 (0,88), 2,072 (0,99), 2,080 (0,69), 2,088 (0,63), 2,365 (0,44), 2,380 (0,75), 2,392 (0,57), 2,401 (0,79), 2,409 (0,90), 2,430 (0,86), 2,451 (0,65), 2,472 (0,43), 2,517 (3,02), 2,559 (2,35), 2,569 (2,87), 2,585 (2,57), 2,601 (2,46), 2,612 (1,31), 2,631 (0,48), 2,644 (0,74), 2,669 (0,40), 3,534 (3,05), 3,548 (3,83), 3,554 (3,85), 3,566 (2,82), 3,573 (2,57), 3,635 (0,72), 3,669 (1,32), 3,702 (1,44), 3,769 (1,59), 3,783 (1,02), 3,792 (0,87), 3,802 (1,67), 3,809 (1,48), 3,828 (0,66), 3,894 (0,62), 3,913 (1,29), 3,932 (0,71), 3,939 (0,91), 3,958 (0,48), 3,993 (0,80), 4,021 (0,54), 4,035 (0,71), 4,063 (0,43), 4,147 (0,47), 4,178 (0,68), 4,205 (0,69), 4,750 (1,09), 4,776 (16,00), 4,824 (1,07), 4,834 (1,23), 4,840 (1,38), 4,849 (1,03), 6,773 (6,87), 6,777 (7,30), 6,793 (3,43), 6,823 (2,14), 6,827 (2,29), 6,832 (1,64), 6,845 (2,46), 6,851 (2,14), 7,220 (2,49), 7,241 (5,00), 7,261 (2,64).

Ejemplo 49

(5RS)–2–(3–cloro–4–metoxibencil)–5–[(3,3–difluoropirrolidin–1–il)carbonil]–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (racemato)



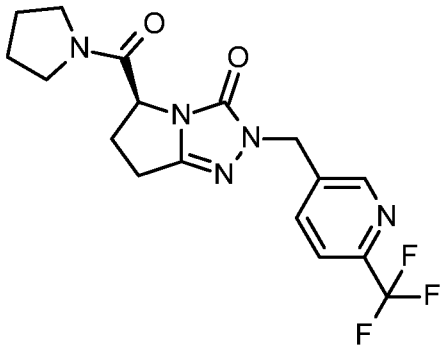
Ácido (5RS)–2–(3–cloro–4–metoxibencil)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico/ácido trifluoroacético (racemato) (70,0 mg, 155 µmol) se cargó inicialmente en THF (3,0 ml) y hexafluorofosfato de 1–[bis(dimetilamino)metilen]–1H–[1,2,3]triazolo[4,5–b]piridin–1–io 3–óxido (76,6 mg, 201 µmol) y trietilamina (110 µl, 770 µmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 min, clorhidrato de 3,3–difluoropirrolidina (26,7 mg, 186 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 36,0 mg (54% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,80 min; MS (ESIpos): m /z = 427 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,176 (0,66), 1,669 (0,43), 1,682 (0,48), 1,695 (0,55), 1,707 (0,61), 1,717 (0,61), 1,969 (0,48), 1,981 (0,50), 1,993 (0,57), 2,038 (0,43), 2,045 (0,41), 2,411 (0,41), 2,423 (0,41), 2,565 (1,07), 2,580 (1,02), 2,595 (1,07), 2,607 (0,68), 3,529 (0,46), 3,537 (0,50), 3,546 (0,75), 3,558 (0,84), 3,577 (0,41), 3,666 (0,48), 3,700 (0,55), 3,775 (0,68), 3,806 (1,00), 3,833 (16,00), 3,910 (0,55), 4,745 (4,55), 4,765 (0,50), 4,815 (0,46), 4,825 (0,55), 4,831 (0,59), 4,840 (0,43), 7,097 (1,68), 7,118 (2,94), 7,167 (1,52), 7,172 (1,59), 7,188 (0,84), 7,193 (0,93), 7,292 (2,30), 7,297 (2,12).

Ejemplo 50

(5S)–5–(Pirrolidin–1–ilcarbonil)–2–{[6–(trifluorometil)piridin–3–il]metil}–2,5,6,7–tetrahidro–3H–pirrolo[2,1–c][1,2,4]triazol–3–ona (enantiómero)



Ácido (5S)–3–Oxo–2–{[6–(trifluorometil)piridin–3–il]metil}–2,5,6,7–tetrahidro–3H–pirrolo[2,1–c][1,2,4]triazol–5–carboxílico (enantiómero) (100 mg, 305 µmol) se cargó inicialmente en THF (2,0 ml) a temperatura ambiente. Posteriormente, hexafluorofosfato de 1–[bis(dimetilamino)metilen]–1H–[1,2,3]triazolo[4,5–b]piridin–1–io 3–óxido (151 mg, 396 µmol) y trietilamina (170 µl, 1,2 mmol) se añadieron. Después de agitar durante 15 min, pirrolidina (31 µl, 370 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se mezcló con agua y acetato de etilo. La fase orgánica se removió y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 50,0 mg (43% de la teoría) del compuesto del título.

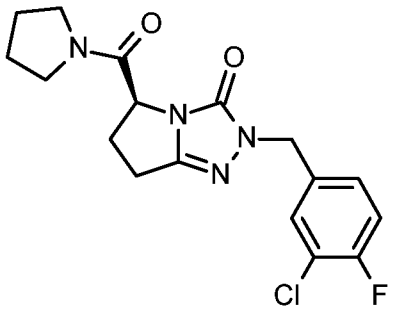
LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,13 min; MS (ESIpos): m /z = 382 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,769 (0,78), 1,784 (3,02), 1,802 (5,93), 1,819 (5,24), 1,835 (1,78), 1,889 (1,56), 1,905 (4,92), 1,922 (6,24), 1,939 (3,71), 1,957 (0,94), 2,367 (1,77), 2,389 (1,77), 2,406 (1,84), 2,416 (1,09), 2,426 (0,84), 2,651 (0,49), 2,674 (1,03), 2,692 (2,10), 2,714 (4,83), 2,724 (2,25), 2,736 (4,61), 2,744 (3,26), 2,754 (1,23), 2,780 (1,92), 2,810 (2,02), 2,832 (1,50), 3,268 (0,55), 3,285 (1,24), 3,298 (2,66), 3,334 (5,63), 3,351 (2,20), 3,364 (1,29), 3,380 (1,63), 3,397 (2,45), 3,404 (1,65), 3,415 (1,42), 3,422 (2,86), 3,439 (1,27), 3,641 (1,30), 3,657 (2,74), 3,666 (1,47), 3,674 (1,51), 3,682 (2,39), 3,699 (1,08), 4,923 (3,04), 4,930 (2,28), 4,944 (3,23), 4,950 (2,23), 5,007 (16,00), 7,902 (2,10), 7,923 (8,79), 7,933 (5,24), 7,957 (1,23), 8,673 (5,78).

Los posteriores análisis del Ejemplo 175 mostraron que los sistemas de 3H–pirrolo[2,1–c][1,2,4]triazol–3–ona se someten a racemización parcial usando HATU y ya no están en la forma del enantiómero puro.

Ejemplo 51

(5S)–2–(3–cloro–4–fluorobencil)–5–(pirrolidin–1–ilcarbonil)–2,5,6,7–tetrahidro–3H–pirrolo[2,1–c][1,2,4]triazol–3–ona (enantiómero)



Ácido (5S)–2–(3–cloro–4–fluorobencil)–3–oxo–2,5,6,7–tetrahidro–3H–pirrolo[2,1–c][1,2,4]triazol–5–carboxílico (enantiómero) (100 mg, 321 µmol) se cargó inicialmente en THF (2,0 ml) a temperatura ambiente. Posteriormente, hexafluorofosfato de 1–[bis(dimetilamino)metilen]–1H–[1,2,3]triazolo[4,5–b]piridin–1–io 3–óxido (159 mg, 417 µmol) y trietilamina (180 µl, 1,3 mmol) se añadieron. Después de agitar durante 15 min, pirrolidina (32 µl, 380 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se mezcló con agua y acetato de etilo. La fase orgánica se removió y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm

x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 65,0 mg (56% de la teoría) del compuesto del título.

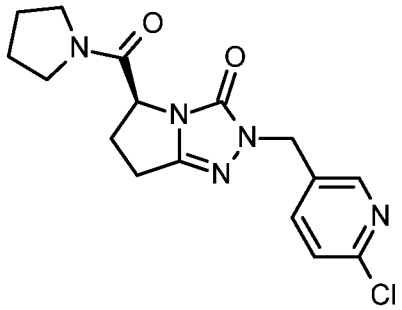
LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,73 min; MS (ESIpos): m /z = 365 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,768 (1,33), 1,784 (5,17), 1,800 (10,32), 1,817 (9,23), 1,833 (3,24), 1,888 (2,78), 1,904 (8,68), 1,921 (10,97), 1,938 (6,38), 1,956 (1,55), 2,327 (1,35), 2,358 (2,20), 2,365 (2,34), 2,379 (3,19), 2,385 (2,61), 2,396 (3,26), 2,407 (1,96), 2,671 (2,13), 2,690 (3,70), 2,712 (7,35), 2,721 (3,63), 2,731 (8,75), 2,739 (5,90), 2,766 (2,80), 2,773 (3,72), 2,803 (3,55), 2,825 (2,63), 2,847 (0,68), 3,265 (1,09), 3,282 (2,37), 3,331 (9,81), 3,349 (3,94), 3,361 (2,22), 3,378 (2,90), 3,395 (4,21), 3,402 (2,85), 3,419 (5,00), 3,437 (2,32), 3,640 (2,37), 3,657 (4,95), 3,665 (2,54), 3,674 (2,66), 3,681 (4,23), 3,698 (1,79), 4,778 (1,21), 4,818 (16,00), 4,823 (15,78), 4,864 (1,11), 4,916 (5,34), 4,923 (3,79), 4,937 (5,68), 4,944 (3,79), 7,250 (2,44), 7,255 (2,66), 7,262 (2,71), 7,271 (4,01), 7,276 (3,79), 7,283 (3,70), 7,289 (3,48), 7,377 (7,40), 7,401 (9,52), 7,422 (5,37), 7,453 (5,78), 7,458 (5,41), 7,471 (5,78), 7,477 (5,32).

Los posteriores análisis del Ejemplo 175 mostraron que los sistemas de 3H–pirrolo[2,1–c][1,2,4]triazol–3–ona se someten a racemización parcial usando HATU y ya no están en la forma del enantiómero puro.

Ejemplo 52

(5S)–2–[(6–cloropiridin–3–il)metil]–5–(pirrolidin–1–ilcarbonil)–2,5,6,7–tetrahidro–3H–pirrolo[2,1–c][1,2,4]triazol–3–ona (enantiómero)



Ácido (5S)–2–[(6–cloropiridin–3–il)metil]–3–oxo–2,5,6,7–tetrahidro–3H–pirrolo[2,1–c][1,2,4]triazol–5–carboxílico (enantiómero) (80,0 mg, 271 µmol) se cargó inicialmente en THF (2,0 ml) a temperatura ambiente. Posteriormente, hexafluorofosfato de 1–[bis(dimetilamino)metilen]–1H–[1,2,3]triazolo[4,5–b]piridin–1–io 3–óxido (134 mg, 353 µmol) y trietilamina (150 µl, 1,1 mmol) se añadieron. Después de agitar durante 15 min, pirrolidina (27 µl, 330 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se mezcló con agua y acetato de etilo. La fase orgánica se removió y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 30,0 mg (32% de la teoría) del compuesto del título.

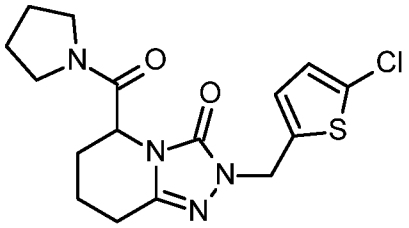
LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 0,97 min; MS (ESIpos): m /z = 348 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (0,44), 1,782 (2,91), 1,798 (5,45), 1,816 (4,87), 1,832 (1,60), 1,886 (1,48), 1,902 (4,67), 1,919 (5,91), 1,936 (3,46), 1,954 (0,86), 2,328 (0,66), 2,378 (1,73), 2,396 (1,70), 2,681 (1,98), 2,703 (4,30), 2,713 (2,17), 2,724 (4,48), 2,732 (3,11), 2,769 (1,81), 2,799 (1,89), 2,821 (1,40), 3,328 (6,29), 3,346 (2,24), 3,358 (1,33), 3,375 (1,71), 3,392 (2,30), 3,416 (2,65), 3,433 (1,15), 3,636 (1,17), 3,653 (2,62), 3,678 (2,16), 3,694 (0,97), 4,879 (16,00), 4,908 (2,88), 4,929 (3,09), 7,508 (5,17), 7,529 (6,17), 7,716 (3,34), 7,722 (3,44), 7,737 (2,73), 7,743 (2,78), 8,322 (5,32), 8,328 (5,20).

Los posteriores análisis del Ejemplo 175 mostraron que los sistemas de 3H–pirrolo[2,1–c][1,2,4]triazol–3–ona se someten a racemización parcial usando HATU y ya no están en la forma del enantiómero puro.

Ejemplo 53

(5RS)–2–[(5–cloro–2–tienil)metil]–5–(pirrolidin–1–ilcarbonil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (racemato)



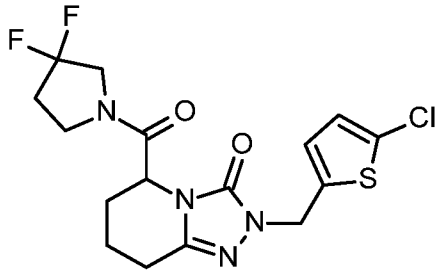
Ácido (5RS)–2–[(5–cloro–2–tienil)metil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico/ácido trifluoroacético (racemato) (80,0 mg, 187 µmol) se cargó inicialmente en THF (2,0 ml) a temperatura ambiente. Posteriormente, hexafluorofosfato de 1–[bis(dimetilamino)metilen]–1H–[1,2,3]triazolo[4,5–b]piridin–1–io 3–óxido (92,4 mg, 243 µmol) y trietilamina (130 µl, 940 µmol) se añadieron. Después de agitar durante 15 min, pirrolidina (16,0 mg, 224 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se mezcló con agua y acetato de etilo. La fase orgánica se removió y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_18, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 37,9 mg (55% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,75 min; MS (ESIpos): m /z = 367 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 0,008 (1,30), 1,667 (1,13), 1,679 (1,75), 1,702 (3,21), 1,711 (3,57), 1,723 (2,84), 1,753 (1,54), 1,769 (5,20), 1,787 (9,04), 1,804 (6,99), 1,821 (2,02), 1,889 (2,22), 1,906 (6,53), 1,923 (8,49), 1,939 (5,64), 1,958 (2,63), 1,970 (2,76), 1,982 (2,51), 1,991 (2,15), 2,001 (1,70), 2,017 (2,27), 2,027 (1,63), 2,033 (1,49), 2,042 (1,55), 2,052 (0,98), 2,068 (0,58), 2,078 (0,42), 2,327 (0,41), 2,564 (2,63), 2,579 (2,25), 2,592 (2,18), 2,604 (4,23), 2,617 (2,24), 2,634 (0,99), 2,646 (1,58), 2,659 (0,84), 2,669 (0,51), 2,865 (3,48), 3,219 (1,23), 3,236 (2,56), 3,248 (2,58), 3,265 (4,57), 3,282 (2,29), 3,333 (4,95), 3,345 (1,94), 3,350 (2,73), 3,362 (2,79), 3,380 (1,23), 3,428 (1,37), 3,445 (2,98), 3,453 (2,21), 3,462 (1,78), 3,470 (3,82), 3,487 (1,67), 3,586 (1,75), 3,602 (3,65), 3,611 (1,84), 3,619 (2,06), 3,627 (2,82), 3,644 (1,26), 4,707 (3,29), 4,717 (3,82), 4,722 (4,37), 4,732 (3,35), 4,872 (0,79), 4,914 (16,00), 4,957 (0,85), 6,898 (6,58), 6,908 (8,26), 6,973 (11,05), 6,982 (8,62).

Ejemplo 54

(5RS)–2–[(5–cloro–2–tienil)metil]–5–[(3,3–difluoropirrolidin–1–il)carbonil]–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (racemato)



Ácido (5RS)–2–[(5–cloro–2–tienil)metil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico/ácido trifluoroacético (racemato) (80,0 mg, 187 µmol) se cargó inicialmente en THF (2,0 ml) a temperatura ambiente. Posteriormente, hexafluorofosfato de 1–[bis(dimetilamino)metilen]–1H–[1,2,3]triazolo[4,5–b]piridin–1–io 3–óxido (92,4 mg, 243 µmol) y trietilamina (130 µl, 940 µmol) se añadieron. Después de agitar durante 15 min, clorhidrato de 3,3–difluoropirrolidina (32,2 mg, 224 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se mezcló con agua y acetato de etilo. La fase orgánica se removió y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_18, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 42,9 mg (57% de la teoría) del compuesto del título.

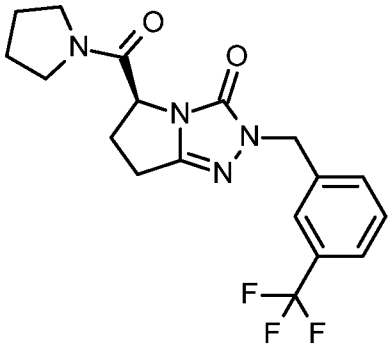
LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,80 min; MS (ESIpos): m /z = 403 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,008 (1,94), 1,718 (1,95), 1,977 (1,59), 1,987 (1,79), 2,032 (1,31), 2,049 (1,24), 2,068 (1,06), 2,327 (0,63), 2,359 (0,64), 2,377 (1,04), 2,406 (1,36), 2,427 (1,37), 2,447 (1,16), 2,569 (3,54), 2,580 (3,06), 2,594 (3,16), 2,610 (3,13), 2,622 (1,69), 2,653 (1,01), 2,669 (0,88), 3,528 (1,74), 3,540 (2,31), 3,548 (2,49), 3,559 (1,40), 3,567 (1,29), 3,626 (0,45), 3,660 (1,48), 3,694 (1,68), 3,731 (0,97), 3,767 (1,92), 3,800 (3,09),

3,818 (0,78), 3,884 (0,83), 3,902 (1,68), 3,928 (1,18), 3,947 (0,61), 3,984 (1,06), 4,012 (0,76), 4,025 (0,96), 4,054 (0,54), 4,138 (0,59), 4,170 (0,95), 4,195 (0,98), 4,226 (0,40), 4,725 (1,42), 4,740 (1,87), 4,749 (1,31), 4,799 (1,40), 4,815 (1,84), 4,824 (1,28), 4,880 (0,62), 4,922 (16,00), 4,964 (0,58), 6,901 (6,08), 6,911 (7,61), 6,975 (10,97), 6,984 (8,41).

Ejemplo 55

(5S)–5–(Pirrolidin–1–ilcarbonil)–2–[3–(trifluorometil)bencil]–2,5,6,7–tetrahidro–3H–pirrolo[2,1–c][1,2,4]triazol–3–ona (enantiómero)



(5S)–3–oxo–2–[3–(trifluorometil)bencil]–2,5,6,7–tetrahidro–3H–pirrolo[2,1–c][1,2,4]triazol–5–carboxilato de metilo (enantiómero) (129 mg, 378 µmol) se cargó inicialmente en THF (2,0 ml) a temperatura ambiente. Posteriormente, hexafluorofosfato de 1–[bis(dimetilamino)metilen]–1H–[1,2,3]triazolo[4,5–b]piridin–1–io 3–óxido (187 mg, 491 µmol) y trietilamina (160 µl, 1,1 mmol) se añadieron. Después de agitar durante 15 min, pirrolidina (38 µl, 450 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se mezcló con agua y acetato de etilo. La fase orgánica se removió y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 92,4 mg (64% de la teoría) del compuesto del título.

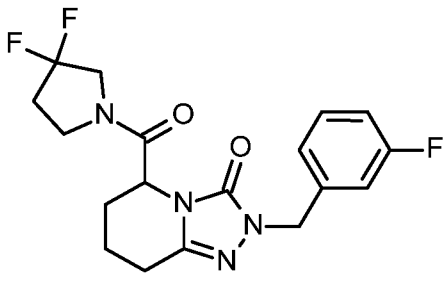
LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,42 min; MS (ESIpos): m /z = 381 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,766 (1,04), 1,782 (4,19), 1,799 (7,77), 1,816 (6,67), 1,832 (2,28), 1,887 (2,03), 1,903 (6,44), 1,920 (8,25), 1,937 (4,97), 1,954 (1,24), 2,349 (0,56), 2,360 (1,57), 2,365 (1,56), 2,380 (2,45), 2,387 (1,96), 2,397 (2,42), 2,408 (1,49), 2,417 (1,09), 2,650 (0,53), 2,672 (1,15), 2,691 (2,65), 2,712 (5,74), 2,722 (2,89), 2,733 (6,33), 2,740 (4,71), 2,749 (1,93), 2,767 (2,15), 2,774 (2,86), 2,781 (2,42), 2,797 (1,52), 2,804 (2,59), 2,818 (0,67), 2,826 (1,87), 2,848 (0,50), 3,265 (0,75), 3,282 (1,61), 3,295 (3,42), 3,330 (7,74), 3,348 (2,95), 3,360 (1,63), 3,377 (2,15), 3,394 (3,17), 3,401 (2,24), 3,412 (1,91), 3,419 (3,67), 3,436 (1,66), 3,642 (1,70), 3,659 (3,64), 3,667 (1,93), 3,676 (2,05), 3,684 (3,12), 3,701 (1,38), 4,883 (1,04), 4,923 (16,00), 4,929 (15,45), 4,946 (4,38), 4,953 (3,12), 4,969 (1,11), 7,540 (2,51), 7,559 (5,89), 7,578 (3,43), 7,597 (5,63), 7,616 (2,78), 7,637 (7,35), 7,650 (5,01), 7,669 (2,64).

Los posteriores análisis del Ejemplo 175 mostraron que los sistemas de 3H–pirrolo[2,1–c][1,2,4]triazol–3–ona se someten a racemización parcial usando HATU y ya no están en la forma del enantiómero puro.

Ejemplo 56

(5RS)–5–[(3,3–Difluoropirrolidin–1–il)carbonil]–2–(3–fluorobencil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (racemato)



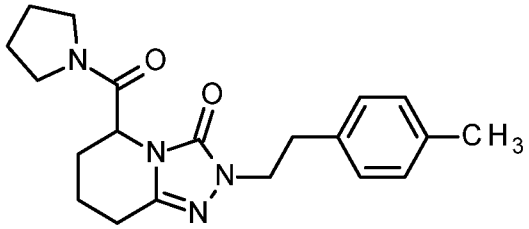
Clorhidrato de ácido (5RS)–2–(3–Fluorobencil)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (racemato) (140 mg, 427 µmol) se cargó inicialmente en THF (4,4 ml) a temperatura ambiente. Posteriormente, hexafluorofosfato de 1–[bis(dimetilamino)metilen]–1H–[1,2,3]triazolo[4,5–b]piridin–1–io 3–óxido (211 mg, 555 µmol) y trietilamina (300 µl, 2,1 mmol) se añadieron. Después de agitar durante 15 min, clorhidrato de 3,3–difluoropirrolidina (73,6 mg, 513 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se mezcló con agua y acetato de etilo. La fase orgánica se removió y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 103 mg (63% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,36 min; MS (ESIpos): m /z = 381 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,008 (2,16), 0,008 (2,37), 1,676 (0,97), 1,687 (0,91), 1,725 (1,22), 1,989 (1,10), 2,000 (1,15), 2,010 (1,23), 2,044 (0,92), 2,052 (0,94), 2,059 (0,96), 2,069 (0,86), 2,079 (0,71), 2,088 (0,73), 2,095 (0,65), 2,327 (0,76), 2,366 (0,86), 2,382 (0,86), 2,392 (0,62), 2,411 (0,99), 2,430 (0,96), 2,454 (0,79), 2,522 (2,93), 2,580 (2,11), 2,594 (2,22), 2,610 (2,37), 2,624 (1,23), 2,642 (0,57), 2,653 (0,79), 2,669 (1,02), 2,709 (0,62), 3,534 (1,02), 3,541 (1,18), 3,551 (1,70), 3,561 (1,83), 3,570 (1,12), 3,580 (1,01), 3,671 (1,12), 3,705 (1,23), 3,745 (0,68), 3,778 (1,44), 3,792 (0,76), 3,811 (2,30), 3,829 (0,58), 3,893 (0,57), 3,912 (1,20), 3,931 (0,68), 3,939 (0,83), 3,957 (0,42), 3,993 (0,75), 4,022 (0,50), 4,036 (0,68), 4,149 (0,44), 4,180 (0,66), 4,205 (0,68), 4,759 (1,01), 4,769 (1,15), 4,774 (1,33), 4,783 (0,99), 4,843 (16,00), 4,857 (1,28), 7,006 (1,90), 7,030 (1,98), 7,057 (2,87), 7,076 (3,29), 7,090 (1,01), 7,106 (1,95), 7,112 (1,82), 7,128 (1,09), 7,134 (1,04), 7,358 (1,62), 7,374 (1,96), 7,378 (2,58), 7,393 (2,53), 7,413 (1,28).

Ejemplo 57

(5RS)–2–[2–(4–Metilfenil)etil]–5–(pirrolidin–1–ilcarbonil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (racemato)



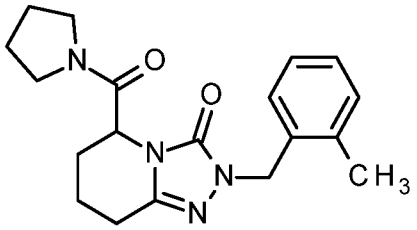
Ácido (5RS)–2–[2–(4–Metilfenil)etil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (racemato) (82,0 mg, 100% de pureza, 272 µmol) se cargó inicialmente en THF (2,8 ml) y hexafluorofosfato de 1–[bis(dimetilamino)metilen]–1H–[1,2,3]triazolo[4,5–b]piridin–1–io 3–óxido (135 mg, 354 µmol) y trietilamina (190 µl, 1,4 mmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 min, pirrolidina (27 µl, 330 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 77,0 mg (80% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,42 min; MS (ESIpos): m /z = 355 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,150 (0,41), –0,008 (3,12), 0,008 (3,21), 1,714 (0,99), 1,765 (1,02), 1,781 (1,70), 1,798 (1,31), 1,884 (0,49), 1,899 (1,27), 1,916 (1,68), 1,934 (1,12), 1,961 (0,65), 1,998 (0,53), 2,257 (9,18), 2,327 (0,70), 2,366 (0,43), 2,613 (0,80), 2,669 (0,79), 2,709 (0,41), 2,849 (0,94), 2,868 (1,96), 2,887 (1,03), 3,233 (0,51), 3,263 (0,94), 3,328 (1,09), 3,358 (0,59), 3,440 (0,56), 3,465 (0,70), 3,588 (0,61), 3,613 (0,58), 3,729 (0,63), 3,748 (0,96), 3,766 (0,58), 3,778 (0,91), 3,798 (0,57), 4,660 (0,71), 4,675 (0,82), 4,685 (0,62), 7,085 (16,00).

Ejemplo 58

(5RS)–2–(2–Metilbencil)–5–(pirrolidin–1–ilcarbonil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (racemato)



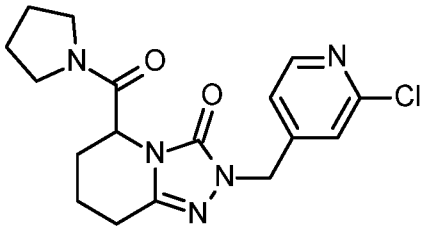
Ácido (5RS)–2–(2–Metilbencil)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (racemato) (80,0 mg, 278 µmol) se cargó inicialmente en THF (3,0 ml) a temperatura ambiente. Posteriormente, hexafluorofosfato de 1–[bis(dimetilamino)metilen]–1H–[1,2,3]triazolo[4,5–b]piridin–1–io 3–óxido (138 mg, 362 µmol) y trietilamina (78 µl, 560 µmol) se añadieron. Después de agitar durante 15 min, pirrolidina (28 µl, 330 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se mezcló con agua y acetato de etilo. La fase orgánica se removió y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 42,0 mg (44% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,27 min; MS (ESIpos): m /z = 341 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,008 (0,91), 0,008 (0,90), 1,110 (0,57), 1,680 (0,58), 1,703 (1,15), 1,712 (1,23), 1,723 (0,96), 1,756 (0,51), 1,772 (1,74), 1,790 (3,06), 1,807 (2,39), 1,823 (0,69), 1,892 (0,70), 1,909 (2,16), 1,925 (2,75), 1,942 (1,76), 1,959 (0,74), 1,973 (0,55), 1,984 (0,98), 1,996 (1,12), 2,008 (0,75), 2,023 (0,80), 2,034 (0,55), 2,040 (0,50), 2,049 (0,52), 2,293 (16,00), 2,475 (0,40), 2,574 (0,74), 2,585 (1,41), 2,598 (0,79), 2,627 (0,56), 3,226 (0,42), 3,243 (0,89), 3,255 (0,90), 3,272 (1,59), 3,290 (0,88), 3,321 (1,26), 3,340 (1,67), 3,352 (0,61), 3,357 (0,85), 3,369 (0,93), 3,387 (0,43), 3,436 (0,46), 3,454 (1,02), 3,461 (0,74), 3,471 (0,62), 3,479 (1,32), 3,496 (0,58), 3,594 (0,60), 3,610 (1,23), 3,619 (0,61), 3,627 (0,71), 3,635 (0,96), 3,652 (0,42), 4,727 (1,13), 4,736 (1,29), 4,742 (1,50), 4,751 (1,15), 4,778 (8,67), 7,070 (1,24), 7,088 (2,10), 7,117 (0,63), 7,125 (0,62), 7,131 (1,10), 7,139 (1,42), 7,157 (1,70), 7,166 (5,62), 7,180 (1,21), 7,184 (0,89).

Ejemplo 59

(5RS)–2–[(2–cloropiridin–4–il)metil]–5–(pirrolidin–1–ilcarbonil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (racemato)



Ácido (5RS)–2–[(2–cloropiridin–4–il)metil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico/ácido trifluoroacético (racemato) (110 mg, 94% de pureza, 245 µmol) se cargó inicialmente en THF (2,5 ml) a temperatura ambiente. Posteriormente, hexafluorofosfato de 1–[bis(dimetilamino)metilen]–1H–[1,2,3]triazolo[4,5–b]piridin–1–io 3–óxido (121 mg, 318 µmol) y trietilamina (170 µl, 1,2 mmol) se añadieron. Después de agitar durante 15 min, pirrolidina (25 µl, 290 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se mezcló con agua y acetato de etilo. La fase orgánica se removió y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 10,0 mg (11% de la teoría) del compuesto del título.

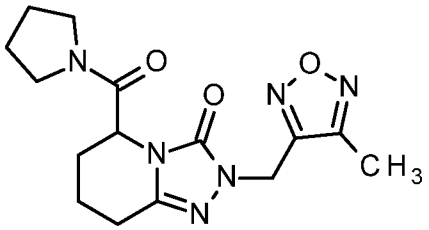
LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,60 min; MS (ESIpos): m /z = 362 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (500 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,120 (0,49), –0,007 (3,51), 0,006 (3,30), 0,117 (0,49), 1,499 (0,65), 1,693 (1,62), 1,740 (2,32), 1,748 (2,11), 1,766 (2,32), 1,778 (6,81), 1,792 (10,92), 1,806 (8,00), 1,820 (2,22), 1,901 (1,95), 1,912 (4,76), 1,925 (6,22), 1,939 (4,00), 1,952 (1,30), 1,997 (1,08), 2,015 (2,59), 2,033 (2,27), 2,040 (1,78), 2,046 (1,73), 2,053 (1,89), 2,062 (1,95), 2,068 (2,05), 2,361 (2,92), 2,365 (2,11), 2,439 (3,14), 2,518 (8,27), 2,522 (6,54), 2,559 (3,51), 2,571 (2,81), 2,580 (2,81), 2,592 (2,27), 2,617 (2,11), 2,627 (4,76), 2,635 (5,08), 2,650 (1,14), 2,660

(1,84), 2,865 (8,59), 3,242 (1,73), 3,256 (3,57), 3,266 (3,41), 3,280 (6,65), 3,338 (3,95), 3,353 (5,62), 3,367 (3,19), 3,376 (3,41), 3,390 (1,62), 3,449 (1,51), 3,463 (3,41), 3,469 (2,54), 3,483 (4,16), 3,497 (1,95), 3,598 (1,89), 3,611 (3,57), 3,625 (2,22), 3,631 (2,92), 3,645 (1,51), 3,700 (4,27), 4,766 (3,68), 4,772 (4,00), 4,778 (4,59), 4,785 (3,57), 4,833 (0,92), 4,878 (0,86), 4,912 (16,00), 4,948 (0,86), 7,209 (5,73), 7,219 (6,11), 7,319 (10,32), 8,342 (0,54), 8,368 (9,30), 8,378 (9,30).

Ejemplo 60

(5RS)–2–[(4–Metil–1,2,5–oxadiazol–3–il)metil]–5–(pirrolidin–1–ilcarbonil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (racemato)



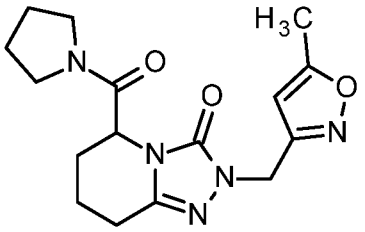
Ácido (5RS)–2–[(4–Metil–1,2,5–oxadiazol–3–il)metil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (racemato) (91,0 mg, 326 µmol) se cargó inicialmente en THF (3,0 ml) a temperatura ambiente. Posteriormente, hexafluorofosfato de 1–[bis(dimetilamino)metilen]–1H–[1,2,3]triazolo[4,5–b]piridin–1–io 3–óxido (161 mg, 424 µmol) y trietilamina (91 µl, 650 µmol) se añadieron. Después de agitar durante 15 min, pirrolidina (33 µl, 390 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se mezcló con agua y acetato de etilo. La fase orgánica se removió y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 14,0 mg (13% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 0,97 min; MS (ESIpos): m /z = 333 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,008 (1,20), 0,008 (1,14), 1,711 (0,58), 1,721 (0,49), 1,772 (1,12), 1,790 (2,07), 1,807 (1,67), 1,823 (0,52), 1,891 (0,52), 1,908 (1,52), 1,924 (1,83), 1,941 (1,16), 1,957 (0,46), 1,998 (0,83), 2,023 (0,48), 2,289 (16,00), 2,523 (1,52), 2,565 (0,60), 2,582 (0,53), 2,593 (0,89), 2,606 (0,52), 3,238 (0,56), 3,251 (0,62), 3,268 (1,07), 3,285 (0,55), 3,328 (1,23), 3,345 (0,59), 3,357 (0,61), 3,449 (0,70), 3,456 (0,52), 3,474 (0,90), 3,490 (0,41), 3,588 (0,43), 3,604 (0,83), 3,613 (0,44), 3,621 (0,47), 3,630 (0,66), 4,739 (0,79), 4,748 (0,87), 4,754 (1,02), 4,763 (0,76), 5,087 (4,25), 5,092 (4,25).

Ejemplo 61

(5RS)–2–[(5–Metil–1,2–oxazol–3–il)metil]–5–(pirrolidin–1–ilcarbonil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (racemato)



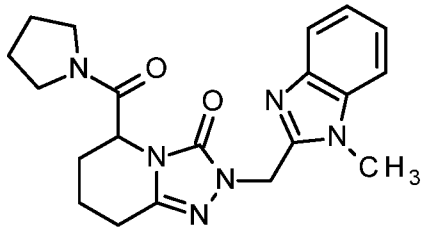
Ácido (5RS)–2–[(5–Metil–1,2–oxazol–3–il)metil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (racemato) (133 mg, 94% de pureza, 449 µmol) se cargó inicialmente en THF (4,7 ml) y hexafluorofosfato de 1–[bis(dimetilamino)metilen]–1H–[1,2,3]triazolo[4,5–b]piridin–1–io 3–óxido (222 mg, 584 µmol) y trietilamina (310 µl, 2,2 mmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 min, pirrolidina (45 µl, 540 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 18,0 mg (12% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,55 min; MS (ESIpos): m /z = 332 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (500 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,007 (0,94), 0,006 (0,97), 1,179 (0,41), 1,237 (0,58), 1,717 (1,18), 1,763 (0,56), 1,776 (2,23), 1,790 (3,84), 1,804 (2,83), 1,818 (0,75), 1,899 (0,86), 1,912 (2,55), 1,925 (3,24), 1,939 (2,02), 1,952 (0,90), 1,981 (0,90), 2,007 (0,47), 2,015 (0,60), 2,027 (0,77), 2,036 (0,64), 2,042 (0,66), 2,048 (0,64), 2,201 (1,16), 2,361 (1,31), 2,370 (15,57), 2,371 (16,00), 2,518 (3,75), 2,522 (3,17), 2,567 (0,92), 2,591 (0,79), 2,600 (1,50), 2,610 (0,86), 2,635 (1,63), 2,865 (1,80), 3,232 (0,54), 3,245 (1,12), 3,255 (1,05), 3,269 (1,84), 3,283 (1,07), 3,342 (2,62), 3,352 (1,14), 3,356 (1,29), 3,366 (1,44), 3,380 (0,69), 3,444 (0,60), 3,457 (1,24), 3,463 (0,90), 3,471 (0,75), 3,477 (1,59), 3,491 (0,71), 3,594 (0,69), 3,607 (1,46), 3,614 (0,77), 3,621 (0,86), 3,628 (1,16), 3,641 (0,51), 4,717 (1,24), 4,724 (1,48), 4,729 (1,63), 4,736 (1,35), 4,781 (0,66), 4,813 (5,96), 4,819 (6,01), 4,851 (0,64), 6,062 (4,18).

Ejemplo 62

(5RS)–2–[(1–Metil–1H–bencimidazol–2–il)metil]–5–(pirrolidin–1–ilcarbonil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (racemato)



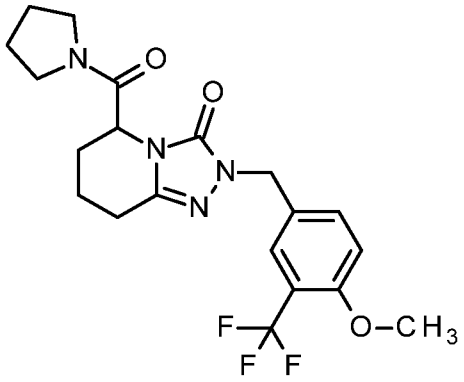
Ácido (5RS)–2–[(1–Metil–1H–bencimidazol–2–il)metil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (racemato) (120 mg, 367 µmol) se disolvió en DMF (2,8 ml) a temperatura ambiente. Posteriormente, hexafluorofosfato de 1–[bis(dimetilamino)metilen]–1H–[1,2,3]triazolo[4,5–b]piridin–1–io 3–óxido (181 mg, 477 µmol) y trietilamina (200 µl, 1,5 mmol) se añadieron. Después de agitar durante 15 min, pirrolidina (37 µl, 440 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Hexafluorofosfato de 1–[Bis(dimetilamino)metilen]–1H–[1,2,3]triazolo[4,5–b]piridin–1–io 3–óxido (139 mg, 367 µmol) y pirrolidina (31 µl, 367 µmol) se añadieron otra vez y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se mezcló con agua y acetato de etilo. La fase orgánica se removió y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 46,0 mg (33% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 0,83 min; MS (ESIpos): m /z = 381 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,008 (0,51), 0,008 (0,44), 1,653 (0,44), 1,667 (0,48), 1,677 (0,52), 1,690 (0,67), 1,702 (0,81), 1,712 (0,59), 1,725 (0,41), 1,777 (1,23), 1,795 (2,26), 1,812 (1,88), 1,829 (0,60), 1,897 (0,57), 1,914 (1,73), 1,931 (2,23), 1,947 (1,48), 1,964 (0,58), 1,977 (0,48), 1,987 (0,82), 1,997 (1,01), 2,006 (0,73), 2,022 (0,56), 2,033 (0,46), 2,040 (0,44), 2,048 (0,42), 2,518 (1,12), 2,566 (1,13), 2,578 (0,64), 2,608 (0,40), 3,245 (0,71), 3,258 (0,74), 3,275 (1,21), 3,292 (0,62), 3,324 (0,72), 3,342 (1,30), 3,354 (0,50), 3,360 (0,67), 3,372 (0,73), 3,459 (0,82), 3,466 (0,60), 3,476 (0,51), 3,483 (1,02), 3,501 (0,45), 3,604 (0,47), 3,620 (1,00), 3,628 (0,51), 3,637 (0,58), 3,645 (0,78), 3,755 (16,00), 4,749 (0,91), 4,758 (1,02), 4,764 (1,18), 4,772 (0,87), 5,072 (1,17), 5,111 (3,74), 5,139 (3,71), 5,178 (1,17), 7,172 (0,65), 7,175 (0,66), 7,192 (1,54), 7,209 (1,33), 7,212 (1,19), 7,233 (1,09), 7,236 (1,14), 7,253 (1,60), 7,271 (0,78), 7,273 (0,68), 7,524 (1,79), 7,544 (1,56), 7,582 (1,63), 7,602 (1,52).

Ejemplo 63

(5RS)–2–[4–Metoxi–3–(trifluorometoxi)bencil]–5–(pirrolidin–1–ilcarbonil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (racemato)



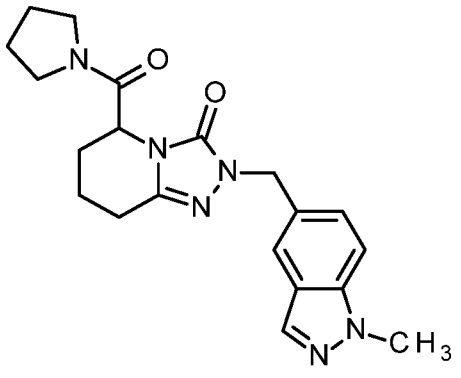
Ácido (5RS)–2–[4–Metoxi–3–(trifluorometil)bencil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (racemato) (75,0 mg, 202 µmol) se cargó inicialmente en THF (2,3 ml) a temperatura ambiente. Posteriormente, hexafluorofosfato de 1–[bis(dimetilamino)metilen]–1H–[1,2,3]triazolo[4,5–b]piridin–1–io 3–óxido (99,8 mg, 263 µmol) y trietilamina (140 µl, 1,0 mmol) se añadieron. Después de agitar durante 15 min, pirrolidina (20 µl, 240 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se mezcló con agua y acetato de etilo. La fase orgánica se removió y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 40,0 mg (47% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,81 min; MS (ESIpos): m /z = 425 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,008 (1,02), 0,008 (0,93), 1,674 (0,45), 1,697 (0,88), 1,708 (0,99), 1,719 (0,77), 1,755 (0,43), 1,773 (1,40), 1,790 (2,47), 1,807 (1,91), 1,824 (0,55), 1,892 (0,61), 1,909 (1,78), 1,925 (2,25), 1,942 (1,58), 1,960 (0,51), 1,967 (0,47), 1,978 (0,78), 1,990 (0,76), 2,005 (0,53), 2,020 (0,62), 2,030 (0,44), 2,036 (0,41), 2,046 (0,43), 2,073 (0,94), 2,519 (1,40), 2,561 (0,63), 2,576 (0,59), 2,588 (1,12), 2,600 (0,62), 2,630 (0,44), 2,865 (0,45), 3,240 (0,73), 3,253 (0,72), 3,269 (1,28), 3,287 (0,68), 3,322 (1,06), 3,341 (1,35), 3,352 (0,53), 3,358 (0,70), 3,370 (0,77), 3,449 (0,83), 3,457 (0,61), 3,467 (0,49), 3,474 (1,05), 3,491 (0,46), 3,592 (0,48), 3,608 (1,00), 3,616 (0,50), 3,625 (0,57), 3,633 (0,77), 3,871 (16,00), 4,726 (0,91), 4,735 (1,03), 4,741 (1,21), 4,750 (0,90), 4,807 (4,91), 7,227 (1,60), 7,248 (1,89), 7,477 (1,19), 7,498 (1,06), 7,519 (2,24).

Ejemplo 64

(5RS)–2–[(1–Metil–1H–indazol–5–il)metil]–5–(pirrolidin–1–ilcarbonil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (racemato)



Ácido (5RS)–2–[(1–Metil–1H–indazol–5–il)metil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (racemato) (65,0 mg, 199 µmol) se cargó inicialmente en THF (2,3 ml) a temperatura ambiente. Posteriormente, hexafluorofosfato de 1–[bis(dimetilamino)metilen]–1H–[1,2,3]triazolo[4,5–b]piridin–1–io 3–óxido (98,2 mg, 258 µmol) y trietilamina (140 µl, 990 µmol) se añadieron. Después de agitar durante 15 min, pirrolidina (20 µl, 240 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se mezcló con agua y acetato de etilo. La fase orgánica se removió y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18},

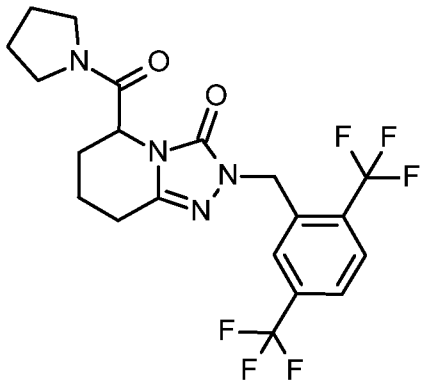
10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 26,0 mg (34% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,04 min; MS (ESIpos): m /z = 381 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,008 (1,76), 0,008 (1,67), 1,681 (0,57), 1,691 (0,92), 1,704 (1,22), 1,717 (0,94), 1,775 (1,31), 1,792 (2,33), 1,809 (1,80), 1,826 (0,53), 1,894 (0,59), 1,911 (1,69), 1,928 (2,24), 1,945 (1,49), 1,962 (0,71), 1,972 (0,74), 1,984 (0,67), 1,993 (0,54), 2,007 (0,47), 2,018 (0,55), 2,028 (0,45), 2,043 (0,42), 2,072 (0,79), 2,523 (1,39), 2,567 (0,67), 2,579 (1,17), 2,591 (0,61), 2,621 (0,45), 2,865 (0,91), 3,244 (0,73), 3,257 (0,73), 3,273 (1,25), 3,291 (0,83), 3,331 (0,80), 3,349 (1,31), 3,361 (0,51), 3,367 (0,68), 3,379 (0,74), 3,456 (0,79), 3,463 (0,57), 3,473 (0,48), 3,480 (1,00), 3,497 (0,44), 3,597 (0,45), 3,614 (0,97), 3,622 (0,48), 3,631 (0,54), 3,639 (0,75), 4,021 (16,00), 4,723 (0,86), 4,732 (0,98), 4,739 (1,17), 4,747 (0,84), 4,841 (0,57), 4,879 (2,97), 4,894 (2,98), 4,932 (0,56), 7,280 (1,34), 7,284 (1,16), 7,302 (1,36), 7,305 (1,54), 7,581 (1,86), 7,604 (4,27), 8,009 (2,76).

Ejemplo 65

(5RS)–2–[2,5–Bis(trifluorometil)bencil]–5–(pirrolidin–1–ilcarbonil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (racemato)



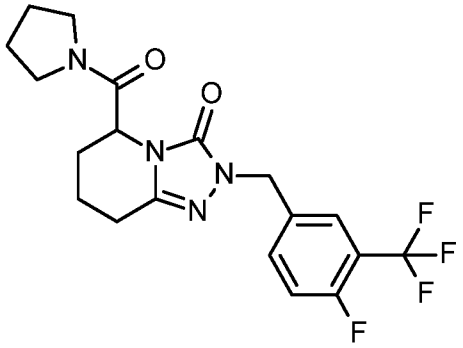
Ácido (5RS)–2–[2,5–Bis(trifluorometil)bencil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (racemato) (50,0 mg, 122 µmol) se cargó inicialmente en THF (2,0 ml) y hexafluorofosfato de 1–[bis(dimetilamino)metilen]–1H–[1,2,3]triazolo[4,5–b]piridin–1–io 3–óxido (60,4 mg, 159 µmol) y trietilamina (51 µl, 370 µmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 min, pirrolidina (10,4 mg, 147 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 18,2 mg (32% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,72 min; MS (ESIpos): m /z = 463 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (0,98), –0,008 (11,17), 0,008 (8,68), 0,146 (1,03), 1,697 (1,57), 1,707 (1,63), 1,735 (2,71), 1,756 (2,33), 1,773 (5,59), 1,790 (9,06), 1,807 (6,83), 1,824 (1,95), 1,893 (2,33), 1,909 (6,13), 1,926 (7,38), 1,943 (4,39), 1,960 (1,19), 2,025 (3,74), 2,036 (3,91), 2,078 (1,46), 2,328 (1,79), 2,366 (1,14), 2,524 (6,94), 2,566 (3,04), 2,577 (2,82), 2,592 (2,12), 2,614 (2,06), 2,625 (3,74), 2,638 (2,17), 2,670 (3,15), 2,710 (1,30), 2,865 (3,74), 3,230 (1,25), 3,247 (2,60), 3,260 (2,71), 3,276 (4,99), 3,338 (5,32), 3,356 (2,71), 3,368 (2,82), 3,385 (1,25), 3,441 (1,46), 3,458 (2,98), 3,466 (2,17), 3,483 (3,74), 3,501 (1,68), 3,594 (1,74), 3,611 (3,42), 3,627 (2,01), 3,635 (2,77), 3,652 (1,08), 3,700 (1,19), 3,730 (1,41), 4,749 (0,49), 4,785 (3,15), 4,794 (3,53), 4,800 (4,34), 4,808 (3,04), 5,077 (16,00), 7,654 (7,27), 7,917 (2,98), 7,938 (4,56), 8,013 (6,40), 8,034 (4,23).

Ejemplo 66

(5RS)–2–[4–Fluoro–3–(trifluorometoxi)bencil]–5–(pirrolidin–1–ilcarbonil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (racemato)



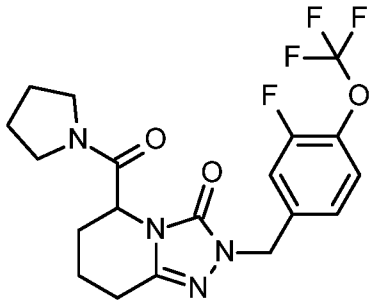
Ácido (5RS)–2–[4–Fluoro–3–(trifluorometil)bencil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (racemato) (50,0 mg, 139 µmol) se cargó inicialmente en THF (2,0 ml) y hexafluorofosfato de 1–[bis(dimetilamino)metilen]–1H–[1,2,3]triazolo[4,5–b]piridin–1–io 3–óxido (68,8 mg, 181 µmol) y trietilamina (58 µl, 420 µmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 min, pirrolidina (11,9 mg, 167 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Hexafluorofosfato de 1–[Bis(dimetilamino)metilen]–1H–[1,2,3]triazolo[4,5–b]piridin–1–io 3–óxido (68,8 mg, 181 µmol), pirrolidina (11,9 mg, 167 µmol) y trietilamina (58 µl, 420 µmol) se añadieron otra vez y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 25,6 mg (45% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,53 min; MS (ESIpos): m /z = 413 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (0,40), –0,008 (3,74), 0,008 (3,05), 0,146 (0,40), 1,662 (0,79), 1,673 (1,11), 1,686 (1,26), 1,707 (1,77), 1,716 (2,14), 1,726 (1,68), 1,740 (1,04), 1,754 (1,26), 1,773 (3,89), 1,790 (6,75), 1,807 (5,19), 1,824 (1,46), 1,892 (1,79), 1,909 (4,77), 1,925 (5,75), 1,942 (3,51), 1,958 (1,44), 1,982 (1,14), 1,992 (2,02), 2,004 (2,51), 2,014 (1,72), 2,030 (1,46), 2,041 (1,16), 2,048 (1,16), 2,056 (1,11), 2,065 (0,58), 2,323 (0,49), 2,327 (0,67), 2,332 (0,47), 2,366 (0,58), 2,523 (2,42), 2,558 (2,05), 2,572 (1,65), 2,588 (1,58), 2,600 (2,88), 2,613 (1,65), 2,630 (0,75), 2,642 (1,14), 2,654 (0,60), 2,665 (0,58), 2,669 (0,72), 2,674 (0,53), 2,710 (0,63), 2,865 (3,96), 3,225 (0,96), 3,242 (2,02), 3,255 (1,96), 3,272 (3,58), 3,289 (2,11), 3,340 (3,82), 3,351 (1,54), 3,357 (1,98), 3,369 (2,14), 3,387 (0,93), 3,435 (1,04), 3,452 (2,28), 3,460 (1,63), 3,470 (1,35), 3,477 (2,86), 3,494 (1,25), 3,591 (1,32), 3,607 (2,65), 3,615 (1,33), 3,624 (1,53), 3,632 (2,07), 3,649 (0,95), 4,741 (2,49), 4,750 (2,68), 4,756 (3,18), 4,765 (2,39), 4,904 (16,00), 7,478 (1,72), 7,500 (3,12), 7,526 (3,04), 7,561 (1,60), 7,566 (1,77), 7,573 (1,82), 7,579 (2,07), 7,587 (1,23), 7,595 (0,98), 7,600 (1,00), 7,669 (2,53), 7,674 (2,37), 7,687 (2,60).

Ejemplo 67

(5RS)–2–[3–Fluoro–4–(trifluorometoxi)bencil]–5–(pirrolidin–1–ilcarbonil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (racemato)



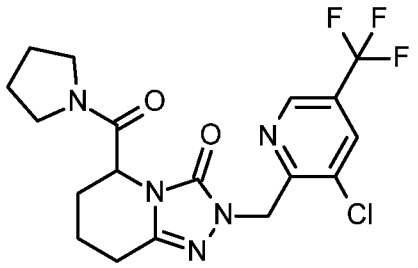
Ácido (5RS)–2–[3–Fluoro–4–(trifluorometoxi)bencil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (racemato) (80,0 mg, 213 µmol) se cargó inicialmente en THF (2,0 ml) a temperatura ambiente. Posteriormente, hexafluorofosfato de 1–[bis(dimetilamino)metilen]–1H–[1,2,3]triazolo[4,5–b]piridin–1–io 3–óxido (105 mg, 277 µmol) y trietilamina (89 µl, 640 µmol) se añadieron. Después de agitar durante 15 min, pirrolidina (21 µl, 260 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se mezcló con agua y acetato de etilo. La fase orgánica se removió y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 45,0 mg (49% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,88 min; MS (ESIpos): m /z = 429 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,008 (1,37), 0,008 (1,36), 1,662 (0,74), 1,669 (0,77), 1,681 (1,08), 1,695 (1,22), 1,704 (1,35), 1,717 (1,75), 1,728 (2,05), 1,737 (1,56), 1,757 (1,39), 1,774 (4,00), 1,791 (6,45), 1,809 (4,96), 1,818 (1,10), 1,826 (1,95), 1,836 (1,76), 1,844 (0,70), 1,854 (0,69), 1,893 (1,41), 1,910 (4,09), 1,926 (5,10), 1,943 (3,12), 1,960 (1,11), 1,979 (0,73), 1,993 (1,14), 2,003 (2,00), 2,015 (2,49), 2,024 (1,73), 2,040 (1,41), 2,051 (1,14), 2,059 (1,12), 2,066 (1,07), 2,074 (0,68), 2,559 (1,84), 2,570 (1,70), 2,584 (1,52), 2,599 (1,51), 2,611 (2,77), 2,623 (1,59), 2,641 (0,71), 2,653 (1,09), 2,665 (0,70), 3,095 (0,74), 3,232 (0,86), 3,248 (1,81), 3,261 (1,80), 3,278 (3,18), 3,295 (1,57), 3,329 (1,65), 3,346 (3,24), 3,358 (1,22), 3,364 (1,70), 3,376 (1,90), 3,394 (0,86), 3,441 (0,95), 3,459 (2,08), 3,466 (1,55), 3,476 (1,27), 3,484 (2,68), 3,501 (1,19), 3,593 (1,23), 3,610 (2,48), 3,618 (1,30), 3,626 (1,47), 3,634 (1,92), 3,651 (0,90), 4,747 (2,31), 4,756 (2,57), 4,761 (3,04), 4,771 (2,27), 4,879 (16,00), 7,160 (2,64), 7,182 (2,97), 7,303 (2,85), 7,308 (2,71), 7,331 (2,93), 7,336 (2,75), 7,537 (1,68), 7,557 (3,12), 7,577 (1,50).

Ejemplo 68

(5RS)–2–{[3–cloro–5–(trifluorometil)piridin–2–il]metil}–5–(pirrolidin–1–ilcarbonil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (racemato)



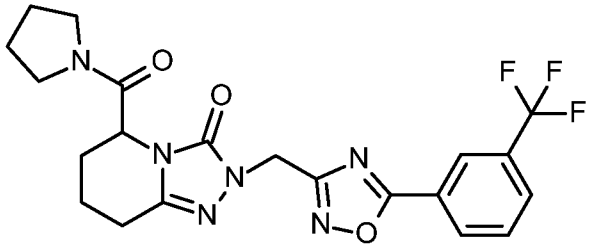
Ácido (5RS)–2–{[3–cloro–5–(trifluorometil)piridin–2–il]metil}–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (racemato) (80,0 mg, 212 µmol) se cargó inicialmente en THF (2,0 ml) a temperatura ambiente. Posteriormente, hexafluorofosfato de 1–[bis(dimetilamino)metilen]–1H–[1,2,3]triazolo[4,5–b]piridin–1–io 3–óxido (105 mg, 276 µmol) y trietilamina (89 µl, 640 µmol) se añadieron. Después de agitar durante 15 min, pirrolidina (21 µl, 250 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se mezcló con agua y acetato de etilo. La fase orgánica se removió y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 62,0 mg (68% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,75 min; MS (ESIpos): m /z = 430 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (0,57), –0,008 (5,51), 0,008 (4,76), 0,146 (0,58), 1,530 (0,64), 1,678 (1,30), 1,691 (2,52), 1,701 (6,30), 1,714 (8,12), 1,732 (5,69), 1,745 (2,84), 1,753 (2,43), 1,771 (8,48), 1,789 (14,82), 1,806 (11,36), 1,822 (3,36), 1,891 (3,49), 1,908 (10,40), 1,924 (12,93), 1,941 (8,24), 1,959 (3,75), 1,973 (2,58), 1,984 (4,67), 1,995 (4,19), 2,006 (3,22), 2,022 (3,48), 2,036 (2,54), 2,043 (3,25), 2,058 (2,91), 2,078 (1,33), 2,094 (0,70), 2,328 (0,87), 2,366 (0,78), 2,474 (1,94), 2,523 (3,34), 2,567 (3,64), 2,579 (7,40), 2,592 (3,66), 2,609 (1,60), 2,621 (2,75), 2,634 (1,12), 2,670 (0,91), 2,690 (0,54), 2,710 (0,57), 3,229 (1,99), 3,247 (4,27), 3,259 (4,25), 3,276 (7,72), 3,293 (4,00), 3,320 (5,40), 3,338 (7,91), 3,350 (2,84), 3,355 (4,06), 3,367 (4,42), 3,385 (1,97), 3,443 (2,22), 3,460 (4,90), 3,468 (3,60), 3,477 (2,93), 3,485 (6,22), 3,502 (2,73), 3,596 (2,81), 3,612 (5,82), 3,620 (2,96), 3,629 (3,40), 3,637 (4,55), 3,654 (2,03), 4,736 (5,46), 4,745 (6,31), 4,751 (7,34), 4,761 (5,43), 5,063 (4,87), 5,104 (16,00), 5,135 (15,54), 5,175 (4,67), 8,486 (11,75), 8,490 (11,76), 8,903 (11,49), 8,906 (11,69).

Ejemplo 69

(5RS)–5–(Pirrolidin–1–ilcarbonil)–2–({5–[3–(trifluorometil)fenil]–1,2,4–oxadiazol–3–il}metil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (racemato)



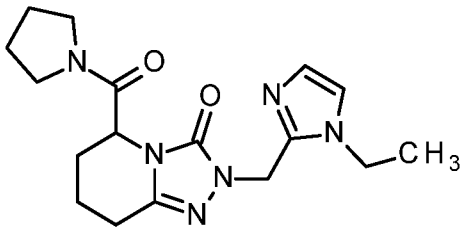
Ácido (5RS)–3–Oxo–2–({5–[3–(trifluorometil)fenil]–1,2,4–oxadiazol–3–il}metil)–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (racemato) (70,0 mg, 88% de pureza, 151 µmol) se cargó inicialmente en THF (2,0 ml) a temperatura ambiente. Posteriormente, hexafluorofosfato de 1–[bis(dimetilamino)metilen]–1H–[1,2,3]triazolo[4,5–b]piridin–1–io 3–óxido (74,7 mg, 197 µmol) y trietilamina (63 µl, 450 µmol) se añadieron. Después de agitar durante 15 min, pirrolidina (12,9 mg, 181 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se mezcló con agua y acetato de etilo. La fase orgánica se removió y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 27,6 mg (39% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,57 min; MS (ESIpos): m /z = 463 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (1,57), –0,008 (14,76), 0,008 (12,96), 0,146 (1,57), 1,726 (4,98), 1,738 (4,23), 1,760 (1,87), 1,777 (6,00), 1,795 (10,23), 1,812 (7,87), 1,829 (2,32), 1,899 (2,40), 1,915 (7,31), 1,932 (9,52), 1,949 (6,41), 1,964 (2,55), 1,976 (1,84), 1,988 (3,04), 1,999 (2,66), 2,031 (1,99), 2,043 (2,06), 2,053 (2,02), 2,068 (1,95), 2,323 (1,39), 2,327 (1,91), 2,366 (1,12), 2,523 (7,08), 2,566 (3,60), 2,588 (2,66), 2,598 (2,59), 2,610 (5,17), 2,623 (2,62), 2,640 (1,16), 2,652 (1,84), 2,665 (2,21), 2,670 (2,21), 2,674 (1,54), 2,710 (1,16), 3,235 (1,39), 3,252 (3,04), 3,264 (2,96), 3,281 (5,43), 3,329 (2,85), 3,347 (5,47), 3,365 (2,96), 3,377 (3,19), 3,394 (1,46), 3,448 (1,57), 3,466 (3,56), 3,473 (2,51), 3,483 (2,25), 3,490 (4,42), 3,508 (1,95), 3,605 (2,02), 3,622 (4,23), 3,630 (2,10), 3,638 (2,40), 3,647 (3,26), 3,663 (1,42), 4,647 (0,86), 4,662 (0,90), 4,750 (3,78), 4,759 (4,50), 4,765 (5,13), 4,774 (3,78), 5,019 (4,95), 5,060 (16,00), 5,088 (16,00), 5,128 (5,06), 7,876 (3,37), 7,896 (7,46), 7,915 (4,31), 8,100 (5,43), 8,120 (4,53), 8,333 (8,39), 8,394 (5,43), 8,413 (5,17).

Ejemplo 70

(5RS)–2–[(1–Etil–1H–imidazol–2–il)metil]–5–(pirrolidin–1–ilcarbonil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (racemato)



Ácido (5RS)–2–[(1–Etil–1H–imidazol–2–il)metil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (racemato) (80,0 mg, 60% de pureza, 165 µmol) se cargó inicialmente en DMF (2,0 ml) y hexafluorofosfato de 1–[bis(dimetilamino)metilen]–1H–[1,2,3]triazolo[4,5–b]piridin–1–io 3–óxido (81,4 mg, 214 µmol) y trietilamina (92 µl, 660 µmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 min, pirrolidina (17 µl, 200 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Hexafluorofosfato de 1–[Bis(dimetilamino)metilen]–1H–[1,2,3]triazolo[4,5–b]piridin–1–io 3–óxido (63,8 mg, 165 µmol) y pirrolidina (14 µl, 165 µmol) se añadieron otra vez y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 6,00 mg (11% de la teoría) del compuesto del título.

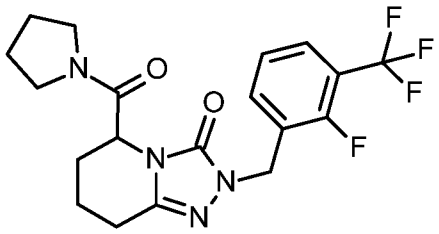
LC–MS (Procedimiento 9): R_t = 3,74 min; MS (ESIpos): m /z = 345 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,008 (3,41), 0,008 (2,88), 1,300 (7,13), 1,319 (16,00), 1,337 (7,18), 1,655 (0,66), 1,666 (0,90), 1,679 (0,96), 1,691 (0,97), 1,705 (1,24), 1,717 (1,47), 1,729 (1,20), 1,757 (1,00), 1,774 (2,92), 1,791 (4,94), 1,808 (3,77), 1,825 (1,17), 1,894 (1,99), 1,910 (3,30), 1,927 (3,65), 1,943 (2,23), 1,961 (1,03), 1,975

(0,56), 1,988 (1,00), 1,999 (2,36), 2,009 (2,34), 2,023 (1,62), 2,034 (0,90), 2,040 (0,83), 2,049 (0,76), 2,072 (0,41), 2,322 (0,52), 2,327 (0,66), 2,332 (0,51), 2,366 (0,54), 2,518 (3,41), 2,523 (2,61), 2,561 (1,55), 2,576 (1,19), 2,592 (1,19), 2,605 (2,17), 2,617 (1,20), 2,634 (0,58), 2,646 (0,89), 2,660 (0,62), 2,665 (0,63), 2,669 (0,75), 2,674 (0,55), 2,689 (0,58), 2,710 (0,54), 2,865 (13,73), 3,219 (0,78), 3,236 (1,55), 3,249 (1,78), 3,266 (3,05), 3,283 (1,95), 3,298 (2,44), 3,315 (4,95), 3,334 (6,17), 3,345 (6,63), 3,445 (0,99), 3,462 (1,79), 3,469 (1,41), 3,479 (1,11), 3,487 (2,22), 3,504 (1,00), 3,581 (1,00), 3,597 (1,93), 3,606 (1,03), 3,614 (1,16), 3,622 (1,45), 3,639 (0,68), 4,145 (1,55), 4,162 (4,11), 4,180 (3,94), 4,183 (3,94), 4,200 (1,38), 4,728 (1,76), 4,738 (2,03), 4,743 (2,55), 4,753 (1,68), 5,163 (1,06), 5,204 (6,89), 5,216 (6,69), 5,257 (1,06), 6,939 (0,66), 7,066 (0,68), 7,194 (0,65), 7,642 (3,94), 7,646 (3,98), 7,776 (4,66), 7,780 (4,28).

Ejemplo 71

(5RS)–2–[2–Fluoro–3–(trifluorometoxi)bencil]–5–(pirrolidin–1–ilcarbonil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (racemato)



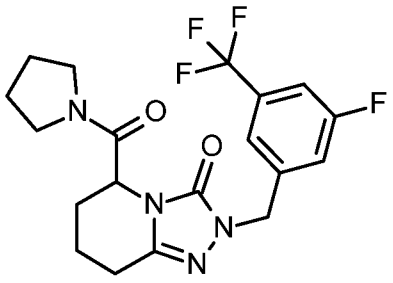
Ácido (5RS)–2–[2–Fluoro–3–(trifluorometil)bencil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (racemato) (80,0 mg, 223 µmol) se cargó inicialmente en THF (2,0 ml) a temperatura ambiente. Posteriormente, hexafluorofosfato de 1–[bis(dimetilamino)metilen]–1H–[1,2,3]triazolo[4,5–b]piridin–1–io 3–óxido (110 mg, 289 µmol) y trietilamina (93 µl, 670 µmol) se añadieron. Después de agitar durante 15 min, pirrolidina (22 µl, 270 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se mezcló con agua y acetato de etilo. La fase orgánica se removió y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 55,0 mg (60% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,50 min; MS (ESIpos): m /z = 413 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,150 (0,92), 0,008 (8,29), 0,146 (1,03), 1,693 (3,76), 1,704 (5,42), 1,717 (6,38), 1,755 (3,06), 1,773 (9,29), 1,790 (16,00), 1,807 (12,53), 1,824 (3,65), 1,892 (3,91), 1,909 (11,28), 1,926 (14,08), 1,942 (9,14), 1,960 (3,91), 1,988 (5,09), 2,030 (3,91), 2,073 (3,21), 2,328 (2,40), 2,367 (1,18), 2,559 (5,86), 2,573 (4,20), 2,588 (4,06), 2,600 (7,48), 2,613 (4,20), 2,642 (2,91), 2,669 (2,54), 2,690 (1,25), 2,710 (1,40), 3,227 (2,43), 3,243 (4,53), 3,256 (4,57), 3,273 (8,00), 3,290 (4,39), 3,325 (5,31), 3,343 (8,41), 3,361 (4,50), 3,372 (4,94), 3,391 (2,03), 3,436 (2,43), 3,454 (5,05), 3,461 (4,02), 3,479 (6,86), 3,496 (3,02), 3,590 (3,13), 3,607 (6,30), 3,623 (3,76), 3,632 (4,90), 3,649 (2,18), 4,737 (5,82), 4,747 (6,67), 4,752 (8,04), 4,761 (5,68), 4,895 (3,50), 4,935 (15,48), 4,956 (15,48), 4,995 (3,65), 6,509 (1,29), 7,386 (4,68), 7,406 (10,43), 7,425 (6,23), 7,555 (4,72), 7,573 (7,63), 7,590 (3,65), 7,720 (4,13), 7,736 (7,82), 7,756 (3,91).

Ejemplo 72

(5RS)–2–[3–Fluoro–5–(trifluorometoxi)bencil]–5–(pirrolidin–1–ilcarbonil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (racemato)



Ácido (5RS)–2–[3–Fluoro–5–(trifluorometil)bencil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (racemato) (80,0 mg, 223 µmol) se cargó inicialmente en THF (2,0 ml) a temperatura ambiente. Posteriormente, hexafluorofosfato de 1–[bis(dimetilamino)metilen]–1H–[1,2,3]triazolo[4,5–b]piridin–1–io 3–óxido (110

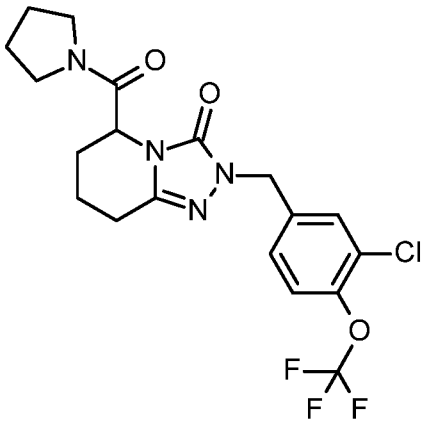
mg, 289 µmol) y trietilamina (93 µl, 670 µmol) se añadieron. Después de agitar durante 15 min, pirrolidina (22 µl, 270 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se mezcló con agua y acetato de etilo. La fase orgánica se removió y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 48,0 mg (52% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,55 min; MS (ESIpos): m /z = 413 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,008 (3,15), 0,008 (2,63), 1,690 (1,16), 1,701 (1,12), 1,728 (1,86), 1,740 (1,51), 1,755 (1,38), 1,774 (4,07), 1,791 (6,54), 1,809 (5,03), 1,825 (1,42), 1,893 (1,52), 1,910 (4,33), 1,927 (5,32), 1,943 (3,23), 1,961 (1,03), 1,972 (0,74), 2,019 (2,53), 2,028 (1,84), 2,043 (1,33), 2,054 (1,16), 2,062 (1,14), 2,073 (1,44), 2,327 (0,72), 2,563 (2,11), 2,574 (1,91), 2,589 (1,64), 2,604 (1,57), 2,616 (2,72), 2,628 (1,55), 2,646 (0,75), 2,657 (1,15), 2,670 (1,25), 2,710 (0,45), 2,865 (0,60), 3,231 (0,84), 3,247 (1,83), 3,260 (1,90), 3,277 (3,31), 3,294 (1,92), 3,326 (1,93), 3,344 (3,35), 3,361 (1,78), 3,373 (1,90), 3,391 (0,87), 3,439 (0,94), 3,457 (2,17), 3,464 (1,54), 3,482 (2,73), 3,499 (1,19), 3,595 (1,24), 3,611 (2,50), 3,620 (1,31), 3,628 (1,51), 3,636 (1,92), 3,653 (0,88), 4,761 (2,42), 4,770 (2,59), 4,776 (3,10), 4,785 (2,31), 4,959 (16,00), 7,329 (2,37), 7,352 (2,34), 7,502 (5,85), 7,601 (2,38), 7,623 (2,42).

Ejemplo 73

(5RS)–2–[3–cloro–4–(trifluorometoxi)bencil]–5–(pirrolidin–1–ilcarbonil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (racemato)



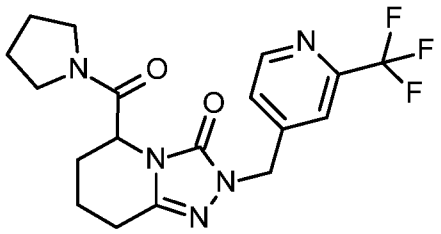
Ácido (5RS)–2–[3–cloro–4–(trifluorometoxi)bencil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (racemato) (75,0 mg, 95% de pureza, 182 µmol) se cargó inicialmente en THF (2,1 ml) a temperatura ambiente. Posteriormente, hexafluorofosfato de 1–[bis(dimetilamino)metilen]–1H–[1,2,3]triazolo[4,5–b]piridin–1–io 3–óxido (89,9 mg, 236 µmol) y trietilamina (130 µl, 910 µmol) se añadieron. Después de agitar durante 15 min, pirrolidina (18 µl, 220 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se mezcló con agua y acetato de etilo. La fase orgánica se removió y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 41,0 mg (51% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,69 min; MS (ESIpos): m /z = 445 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (0,80), –0,008 (6,96), 0,008 (5,94), 0,146 (0,78), 1,724 (1,73), 1,756 (1,17), 1,774 (3,10), 1,791 (5,36), 1,808 (4,08), 1,824 (1,15), 1,893 (1,26), 1,909 (3,66), 1,926 (4,36), 1,943 (2,67), 1,960 (1,19), 1,988 (1,32), 1,997 (1,60), 2,010 (1,65), 2,038 (1,17), 2,048 (0,93), 2,063 (1,06), 2,073 (16,00), 2,281 (1,30), 2,327 (1,21), 2,366 (0,71), 2,523 (3,73), 2,558 (1,89), 2,569 (1,54), 2,583 (1,30), 2,597 (1,24), 2,609 (2,28), 2,622 (1,28), 2,639 (0,58), 2,651 (0,93), 2,665 (1,28), 2,669 (1,34), 2,710 (0,59), 2,865 (0,45), 3,229 (0,69), 3,246 (1,58), 3,258 (1,52), 3,275 (2,71), 3,293 (1,56), 3,329 (1,50), 3,347 (2,73), 3,365 (1,47), 3,377 (1,61), 3,394 (0,74), 3,438 (0,78), 3,456 (1,76), 3,464 (1,28), 3,473 (1,06), 3,481 (2,25), 3,498 (0,95), 3,592 (1,02), 3,608 (2,08), 3,617 (1,06), 3,625 (1,23), 3,633 (1,58), 3,650 (0,72), 3,726 (1,63), 4,541 (0,69), 4,745 (1,93), 4,754 (2,10), 4,760 (2,52), 4,769 (1,84), 4,873 (14,14), 7,156 (0,65), 7,306 (2,49), 7,311 (2,54), 7,327 (2,99), 7,332 (3,06), 7,533 (5,10), 7,539 (4,92), 7,547 (2,99), 7,551 (2,88), 7,569 (2,47), 7,572 (2,41).

Ejemplo 74

(5RS)–5–(Pirrolidin–1–ilcarbonil)–2–{[2–(trifluorometil)piridin–4–il]metil}–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (enantiómero 1)



Ácido (5RS)–3–Oxo–2–{[2–(trifluorometil)piridin–4–il]metil}–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (enantiómero 1) (70,0 mg, 205 µmol) se cargó inicialmente en THF (2 ml) a temperatura ambiente. Posteriormente, hexafluorofosfato de 1–[bis(dimetilamino)metilen]–1H–[1,2,3]triazolo[4,5–b]piridin–1–io 3–óxido (97,1 mg, 255 µmol) y trietilamina (82 µl, 590 µmol) se añadieron. Después de agitar durante 15 min, pirrolidina (20 µl, 240 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se mezcló con agua y acetato de etilo. La fase orgánica se removió y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 66,0 mg (85% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,18 min; MS (ESIpos): m /z = 396 $[M+H]^+$

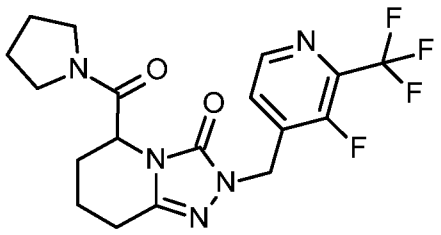
^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,008 (1,82), 0,008 (1,91), 1,663 (0,97), 1,683 (1,29), 1,696 (1,47), 1,706 (1,28), 1,732 (1,80), 1,741 (2,17), 1,756 (2,12), 1,775 (5,55), 1,792 (8,58), 1,809 (6,36), 1,826 (1,82), 1,894 (1,68), 1,910 (4,88), 1,927 (6,01), 1,943 (3,66), 1,960 (1,07), 1,989 (0,74), 2,000 (0,78), 2,015 (1,44), 2,029 (3,22), 2,038 (3,51), 2,045 (2,41), 2,054 (1,95), 2,066 (1,46), 2,072 (1,43), 2,081 (1,30), 2,108 (0,49), 2,327 (0,55), 2,523 (1,95), 2,558 (2,98), 2,572 (2,50), 2,584 (2,37), 2,598 (1,98), 2,614 (1,90), 2,625 (3,38), 2,637 (2,01), 2,656 (0,92), 2,666 (1,65), 2,679 (0,87), 3,237 (1,07), 3,254 (2,30), 3,266 (2,34), 3,283 (4,24), 3,330 (2,25), 3,347 (4,22), 3,359 (1,53), 3,365 (2,21), 3,377 (2,39), 3,394 (1,07), 3,445 (1,23), 3,462 (2,68), 3,469 (2,01), 3,479 (1,58), 3,487 (3,47), 3,504 (1,50), 3,594 (1,62), 3,611 (3,15), 3,619 (1,64), 3,627 (1,83), 3,636 (2,39), 3,652 (1,14), 4,774 (2,95), 4,783 (3,30), 4,789 (4,07), 4,798 (2,91), 4,980 (0,51), 5,024 (16,00), 5,068 (0,51), 7,473 (4,22), 7,485 (4,38), 7,760 (8,48), 8,726 (6,15), 8,739 (6,08).

La configuración (5S) fue asignada sobre la base de la elucidación de la estructura cristalina para el Ejemplo 26, 108, 113, 157, 237, 358 y 454.

(5S)–5–(Pirrolidin–1–ilcarbonil)–2–{[2–(trifluorometil)piridin–4–il]metil}–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona

Ejemplo 75

(5RS)–2–{[3–Fluoro–2–(trifluorometil)piridin–4–il]metil}–5–(pirrolidin–1–ilcarbonil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (enantiómero 1)



Ácido (5RS)–2–[[3–Fluoro–2–(trifluorometil)–4–piridil]metil]–3–oxo–5,6,7,8–tetrahidro–[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (enantiómero 1) (80,0 mg, 214 µmol) se cargó inicialmente en THF (2,0 ml) a temperatura ambiente. Posteriormente, hexafluorofosfato de 1–[bis(dimetilamino)metilen]–1H–[1,2,3]triazolo[4,5–b]piridin–1–io 3–óxido (106 mg, 278 µmol) y trietilamina (89 µl, 640 µmol) se añadieron. Después de agitar durante 15 min, pirrolidina (21 µl, 260 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se mezcló con agua y acetato de etilo. La fase orgánica se removió y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18},

10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 67,0 mg (76% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,31 min; MS (ESIpos): m /z = 414 $[M+H]^+$

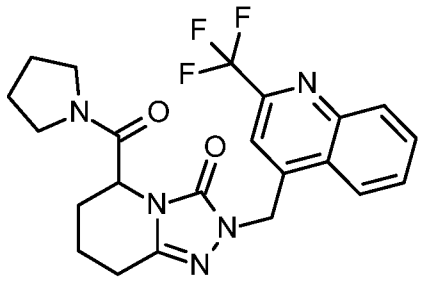
^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,150 (0,52), 0,008 (3,36), 0,146 (0,57), 1,697 (2,60), 1,708 (2,42), 1,737 (3,98), 1,758 (3,80), 1,774 (8,57), 1,792 (13,17), 1,809 (9,76), 1,825 (2,72), 1,894 (3,04), 1,909 (7,95), 1,926 (9,58), 1,942 (5,78), 1,959 (1,76), 2,025 (5,07), 2,047 (3,06), 2,060 (2,40), 2,067 (2,35), 2,075 (2,15), 2,328 (1,01), 2,366 (0,69), 2,569 (4,00), 2,580 (3,80), 2,594 (3,25), 2,609 (3,31), 2,621 (5,56), 2,633 (3,16), 2,651 (1,53), 2,664 (2,51), 2,710 (0,69), 3,235 (1,85), 3,252 (3,80), 3,264 (4,16), 3,281 (7,27), 3,329 (3,57), 3,347 (6,42), 3,364 (3,45), 3,376 (3,57), 3,394 (1,65), 3,443 (2,03), 3,460 (4,21), 3,468 (3,22), 3,486 (5,21), 3,503 (2,33), 3,592 (2,63), 3,609 (4,96), 3,626 (3,00), 3,634 (3,73), 3,650 (1,62), 4,763 (4,87), 4,772 (5,33), 4,777 (6,22), 4,787 (4,32), 5,015 (1,69), 5,057 (16,00), 5,065 (15,41), 5,107 (1,48), 7,546 (4,85), 7,559 (8,68), 7,571 (4,71), 8,561 (10,29), 8,573 (9,81).

La configuración (5S) fue asignada sobre la base de la elucidación de la estructura cristalina para el Ejemplo 26, 108, 113, 157, 237, 358 y 454.

(5S)–2–{[3–Fluoro–2–(trifluorometil)piridin–4–il]metil}–5–(pirrolidin–1–ilcarbonil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona

Ejemplo 76

(5RS)–5–(Pirrolidin–1–ilcarbonil)–2–{[2–(trifluorometil)quinolin–4–il]metil}–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (enantiómero 1)



Ácido (5RS)–3–Oxo–2–{[2–(trifluorometil)quinolin–4–il]metil}–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (enantiómero 1) (94,0 mg, 240 µmol) se cargó inicialmente en THF (2,1 ml) a temperatura ambiente. Posteriormente, hexafluorofosfato de 1–[bis(dimetilamino)metilen]–1H–[1,2,3]triazolo[4,5–b]piridin–1–io 3–óxido (118 mg, 311 µmol) y trietilamina (100 µl, 720 µmol) se añadieron. Después de agitar durante 15 min, pirrolidina (24 µl, 290 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se mezcló con agua y acetato de etilo. La fase orgánica se removió y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 57,0 mg (53% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,55 min; MS (ESIpos): m /z = 446 $[M+H]^+$

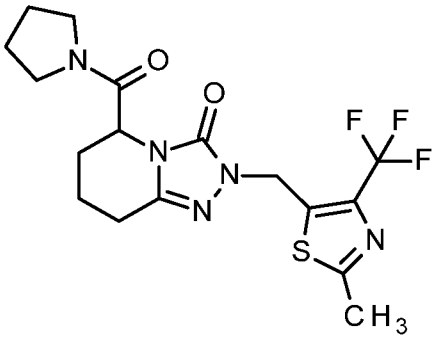
^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,008 (2,70), 0,008 (2,54), 1,147 (0,45), 1,165 (0,90), 1,183 (0,45), 1,653 (1,17), 1,666 (1,66), 1,678 (1,86), 1,691 (1,77), 1,704 (2,52), 1,717 (3,00), 1,728 (2,29), 1,740 (1,51), 1,751 (1,17), 1,763 (1,72), 1,781 (5,12), 1,799 (9,24), 1,816 (7,40), 1,832 (2,22), 1,899 (2,19), 1,915 (6,75), 1,932 (8,65), 1,949 (5,19), 1,966 (1,61), 1,983 (1,00), 1,998 (1,85), 2,010 (4,50), 2,019 (4,62), 2,034 (2,65), 2,046 (1,72), 2,052 (1,66), 2,061 (1,55), 2,071 (0,74), 2,087 (0,51), 2,096 (0,42), 2,328 (0,56), 2,333 (0,49), 2,342 (1,75), 2,519 (3,00), 2,525 (4,32), 2,567 (2,15), 2,594 (2,16), 2,605 (3,87), 2,617 (2,31), 2,636 (1,19), 2,647 (1,75), 2,660 (1,01), 2,670 (0,71), 3,238 (1,31), 3,255 (2,81), 3,268 (2,72), 3,285 (4,87), 3,340 (2,36), 3,357 (4,92), 3,369 (1,89), 3,375 (2,60), 3,387 (2,96), 3,405 (1,31), 3,440 (1,47), 3,457 (3,21), 3,464 (2,37), 3,474 (1,97), 3,482 (4,04), 3,499 (1,75), 3,606 (1,82), 3,622 (3,91), 3,630 (2,00), 3,639 (2,22), 3,647 (3,07), 3,664 (1,36), 3,803 (0,57), 3,818 (0,56), 4,792 (3,51), 4,801 (3,91), 4,806 (4,95), 4,815 (3,45), 5,408 (3,17), 5,449 (10,04), 5,480 (10,14), 5,521 (3,20), 5,558 (0,51), 6,510 (2,74), 7,293 (0,56), 7,386 (0,63), 7,406 (0,59), 7,750 (16,00), 7,823 (2,56), 7,826 (2,72), 7,844 (5,54), 7,862 (3,75), 7,864 (3,71), 7,943 (3,44), 7,946 (3,64), 7,964 (5,87), 7,967 (4,51), 7,982 (3,21), 7,985 (3,11), 8,214 (6,39), 8,234 (5,46), 8,370 (6,19), 8,390 (5,70).

La configuración (5S) fue asignada sobre la base de la elucidación de la estructura cristalina para el Ejemplo 26, 108, 113, 157, 237, 358 y 454.

(5S)–5–(Pirrolidin–1–ilcarbonil)–2–{[2–(trifluorometil)quinolin–4–il]metil}–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona

Ejemplo 77

(5RS)–2–{[2–Metil–4–(trifluorometil)–1,3–tiazol–5–il]metil}–5–(pirrolidin–1–ilcarbonil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (racemato)



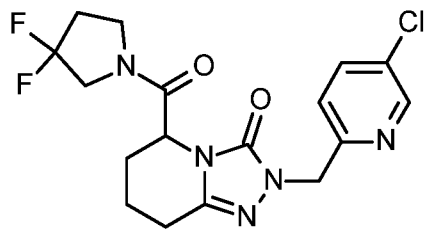
Ácido (5RS)–2–{[2–Metil–4–(trifluorometil)–1,3–tiazol–5–il]metil}–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (racemato) (68,0 mg, 188 µmol) se cargó inicialmente en THF (2,1 ml) a temperatura ambiente. Posteriormente, hexafluorofosfato de 1–[bis(dimetilamino)metilen]–1H–[1,2,3]triazolo[4,5–b]piridin–1–io 3–óxido (92,8 mg, 244 µmol) y trietilamina (78 µl, 560 µmol) se añadieron. Después de agitar durante 15 min, pirrolidina (19 µl, 230 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se mezcló con agua y acetato de etilo. La fase orgánica se removió y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 49,0 mg (63% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,21 min; MS (ESIpos): m /z = 416 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,008 (2,56), 0,008 (2,06), 1,163 (2,87), 1,181 (6,08), 1,199 (2,98), 1,703 (0,97), 1,714 (1,06), 1,754 (0,51), 1,770 (1,54), 1,787 (2,65), 1,804 (2,06), 1,821 (0,60), 1,889 (0,63), 1,906 (1,90), 1,923 (2,45), 1,939 (1,73), 1,974 (0,84), 1,986 (0,78), 2,003 (0,52), 2,019 (0,67), 2,028 (0,50), 2,327 (0,46), 2,523 (1,51), 2,558 (0,99), 2,568 (0,83), 2,582 (0,68), 2,602 (0,66), 2,613 (1,27), 2,626 (0,75), 2,646 (16,00), 2,669 (0,74), 2,890 (0,45), 3,076 (1,10), 3,089 (1,24), 3,094 (1,13), 3,106 (1,07), 3,236 (0,78), 3,248 (0,79), 3,265 (1,40), 3,282 (0,69), 3,313 (0,78), 3,330 (1,69), 3,428 (0,64), 3,445 (0,98), 3,453 (0,73), 3,470 (1,21), 3,487 (0,56), 3,578 (0,51), 3,595 (1,09), 3,612 (0,63), 3,620 (0,80), 4,713 (0,95), 4,723 (1,09), 4,728 (1,30), 4,738 (0,95), 5,127 (2,30), 5,142 (2,33).

Ejemplo 78

(5RS)–2–[(5–cloropiridin–2–il)metil]–5–[(3,3–difluoropirrolidin–1–il)carbonil]–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (racemato)



Ácido (5RS)–2–[(5–cloropiridin–2–il)metil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (racemato) (50,0 mg, 162 µmol) se cargó inicialmente en THF (3,0 ml) a temperatura ambiente. Posteriormente, hexafluorofosfato de 1–[bis(dimetilamino)metilen]–1H–[1,2,3]triazolo[4,5–b]piridin–1–io 3–óxido (80,1 mg, 211 µmol) y trietilamina (68 µl, 490 µmol) se añadieron. Después de agitar durante 15 min, clorhidrato de 3,3–difluoropirrolidina (27,9 mg, 194 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se mezcló con agua y acetato de etilo. La fase orgánica se removió y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa

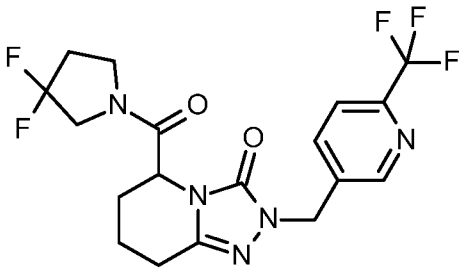
(Chromatorex C_18, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 25,2 mg (39% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,69 min; MS (ESIpos): m /z = 398 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,008 (2,72), 0,008 (2,55), 1,687 (1,41), 1,699 (1,48), 1,726 (1,92), 2,023 (1,76), 2,050 (1,24), 2,064 (1,31), 2,073 (2,50), 2,085 (1,00), 2,101 (0,87), 2,328 (0,75), 2,365 (0,71), 2,381 (1,04), 2,410 (1,31), 2,431 (1,22), 2,569 (4,02), 2,578 (3,03), 2,592 (3,63), 2,607 (3,88), 2,620 (1,88), 2,650 (1,12), 2,665 (1,04), 2,709 (0,48), 3,538 (1,74), 3,557 (2,71), 3,570 (1,44), 3,577 (1,41), 3,638 (0,51), 3,672 (1,50), 3,706 (1,75), 3,740 (1,36), 3,774 (2,31), 3,790 (1,31), 3,798 (1,21), 3,808 (2,23), 3,816 (1,89), 3,835 (0,93), 3,894 (0,74), 3,912 (1,70), 3,931 (0,99), 3,938 (1,22), 3,957 (0,58), 3,972 (0,49), 4,001 (1,06), 4,014 (0,56), 4,030 (0,71), 4,043 (0,99), 4,071 (0,60), 4,147 (0,64), 4,179 (1,00), 4,203 (1,01), 4,235 (0,43), 4,761 (1,40), 4,776 (1,83), 4,785 (1,34), 4,836 (1,45), 4,846 (1,72), 4,851 (1,89), 4,861 (1,45), 4,870 (0,73), 4,914 (16,00), 4,955 (0,69), 7,199 (6,18), 7,220 (6,60), 7,913 (4,28), 7,920 (4,38), 7,934 (4,15), 7,941 (4,23), 8,571 (5,89), 8,577 (5,93).

Ejemplo 79

(5RS)–5–[(3,3–Difluoropirrolidin–1–il)carbonil]–2–{[6–(trifluorometil)piridin–3–il]metil}–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (racemato)



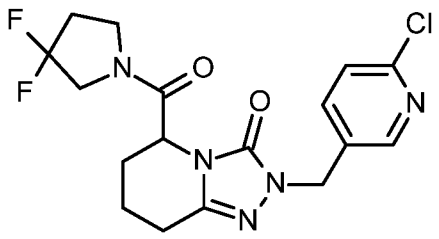
Ácido (5RS)–3–Oxo–2–{[6–(trifluorometil)piridin–3–il]metil}–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico/ácido trifluoroacético (racemato) (70,0 mg, 153 µmol) se cargó inicialmente en THF (3,0 ml) a temperatura ambiente. Posteriormente, hexafluorofosfato de 1–[bis(dimetilamino)metilen]–1H–[1,2,3]triazolo[4,5–b]piridin–1–io 3–óxido (75,8 mg, 199 µmol) y trietilamina (110 µl, 770 µmol) se añadieron. Después de agitar durante 15 min, clorhidrato de 3,3–difluoropirrolidina (26,4 mg, 184 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se mezcló con agua y acetato de etilo. La fase orgánica se removió y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_18, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 37,7 mg (57% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,75 min; MS (ESIpos): m /z = 432 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,008 (3,24), 0,008 (3,00), 1,664 (1,10), 1,735 (1,37), 1,908 (1,15), 1,994 (1,34), 2,008 (1,72), 2,018 (1,67), 2,033 (1,58), 2,044 (1,35), 2,052 (1,21), 2,060 (1,13), 2,073 (1,48), 2,080 (0,80), 2,088 (0,84), 2,096 (0,75), 2,328 (0,80), 2,366 (0,81), 2,382 (0,98), 2,411 (1,16), 2,431 (1,11), 2,456 (0,84), 2,569 (3,33), 2,580 (2,48), 2,594 (2,56), 2,610 (2,91), 2,623 (1,48), 2,640 (0,60), 2,653 (0,91), 2,669 (1,06), 2,710 (0,48), 3,534 (1,23), 3,541 (1,45), 3,552 (2,00), 3,561 (2,15), 3,571 (1,27), 3,580 (1,08), 3,670 (1,29), 3,704 (1,47), 3,738 (0,63), 3,749 (0,72), 3,769 (0,56), 3,782 (1,84), 3,794 (0,96), 3,813 (2,64), 3,831 (0,71), 3,891 (0,68), 3,910 (1,45), 3,929 (0,81), 3,936 (1,06), 3,955 (0,49), 3,966 (0,43), 3,995 (0,88), 4,010 (0,45), 4,023 (0,60), 4,038 (0,82), 4,066 (0,49), 4,149 (0,51), 4,182 (0,79), 4,206 (0,79), 4,767 (1,21), 4,776 (1,43), 4,782 (1,63), 4,791 (1,15), 4,838 (1,28), 4,847 (1,44), 4,853 (1,63), 4,862 (1,17), 5,011 (14,35), 7,909 (15,74), 7,913 (16,00), 8,641 (5,64).

Ejemplo 80

(5RS)–2–[(6–cloropiridin–3–il)metil]–5–[(3,3–difluoropirrolidin–1–il)carbonil]–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (racemato)



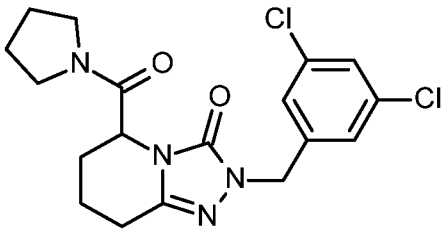
Ácido (5RS)–2–[(6–cloropiridin–3–il)metil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (racemato) (350 mg, 15% de pureza, 170 µmol) se cargó inicialmente en THF (3,0 ml) a temperatura ambiente. Posteriormente, hexafluorofosfato de 1–[bis(dimetilamino)metilen]–1H–[1,2,3]triazolo[4,5–b]piridin–1–io 3–óxido (84,1 mg, 221 µmol) y trietilamina (71 µl, 510 µmol) se añadieron. Después de agitar durante 15 min, clorhidrato de 3,3–difluoropirrolidina (29,3 mg, 204 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se mezcló con agua y acetato de etilo. La fase orgánica se removió y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_18, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 46,4 mg (69% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,67 min; MS (ESIpos): m /z = 398 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,661 (1,07), 1,726 (1,27), 1,996 (1,45), 2,007 (1,54), 2,043 (1,10), 2,060 (0,88), 2,071 (0,82), 2,327 (0,70), 2,366 (0,54), 2,379 (0,89), 2,408 (1,09), 2,427 (1,04), 2,452 (0,91), 2,560 (2,42), 2,569 (2,97), 2,585 (2,82), 2,602 (2,79), 2,644 (0,79), 2,669 (0,70), 3,537 (1,17), 3,546 (1,77), 3,556 (1,91), 3,565 (1,12), 3,575 (0,94), 3,665 (1,17), 3,700 (1,30), 3,743 (0,64), 3,776 (1,61), 3,807 (2,37), 3,825 (0,62), 3,887 (0,58), 3,906 (1,29), 3,931 (0,92), 3,962 (0,43), 3,991 (0,80), 4,018 (0,57), 4,032 (0,75), 4,063 (0,47), 4,143 (0,51), 4,175 (0,74), 4,200 (0,74), 4,749 (1,05), 4,764 (1,43), 4,773 (1,05), 4,821 (1,16), 4,836 (1,48), 4,846 (1,20), 4,884 (16,00), 7,505 (4,89), 7,525 (6,06), 7,686 (3,27), 7,692 (3,34), 7,707 (2,69), 7,713 (2,73), 8,296 (5,00), 8,301 (4,81).

Ejemplo 81

(5RS)–2–(3,5–Diclorobencil)–5–(pirrolidin–1–ilcarbonil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (racemato)



Clorhidrato de ácido (5RS)–2–(3,5–Diclorobencil)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (racemato) (70,0 mg, 79% de pureza, 145 µmol) se cargó inicialmente en THF (3,0 ml) a temperatura ambiente. Posteriormente, hexafluorofosfato de 1–[bis(dimetilamino)metilen]–1H–[1,2,3]triazolo[4,5–b]piridin–1–io 3–óxido (71,7 mg, 189 µmol) y trietilamina (100 µl, 730 µmol) se añadieron. Después de agitar durante 15 min, pirrolidina (12,4 mg, 174 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se mezcló con agua y acetato de etilo. La fase orgánica se removió y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_18, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 21,4 mg (37% de la teoría) del compuesto del título.

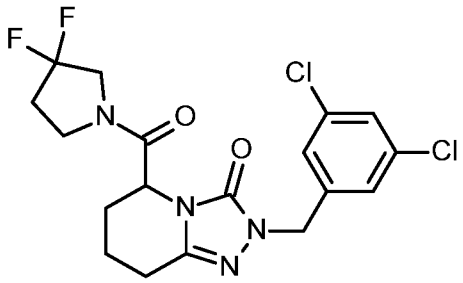
LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,61 min; MS (ESIpos): m /z = 395 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (0,96), –0,008 (8,42), 0,008 (7,50), 0,146 (1,00), 1,406 (0,70), 1,725 (1,96), 1,756 (1,37), 1,773 (3,77), 1,791 (6,24), 1,808 (4,80), 1,824 (1,40), 1,893 (1,44), 1,909 (4,25), 1,926 (5,36), 1,943 (3,21), 1,960 (1,44), 1,997 (1,81), 2,015 (1,55), 2,040 (1,29), 2,051 (1,07), 2,058 (1,18), 2,066 (1,07), 2,327 (1,88), 2,366 (1,40), 2,518 (8,61), 2,523 (7,02), 2,565 (2,44), 2,574 (2,00), 2,590 (1,66), 2,603 (1,55), 2,615 (2,77), 2,627 (1,66), 2,644 (0,78), 2,669 (2,48), 2,709 (1,44), 3,228 (0,89), 3,245 (1,88), 3,257 (1,85), 3,274 (3,33), 3,292 (2,25), 3,330 (2,11), 3,348 (3,29), 3,365 (1,74), 3,378 (1,88), 3,395 (0,89), 3,437 (1,00), 3,454 (2,11), 3,461 (1,55),

3,479 (2,66), 3,496 (1,15), 3,593 (1,26), 3,609 (2,40), 3,626 (1,44), 3,634 (1,92), 3,651 (0,81), 4,753 (2,25), 4,762 (2,48), 4,768 (2,77), 4,777 (2,29), 4,851 (16,00), 7,273 (11,16), 7,278 (11,31), 7,533 (2,40), 7,538 (4,25), 7,543 (2,14).

Ejemplo 82

(5RS)–2–(3,5–Diclorobencil)–5–[(3,3–difluoropirrolidin–1–il)carbonil]–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (racemato)



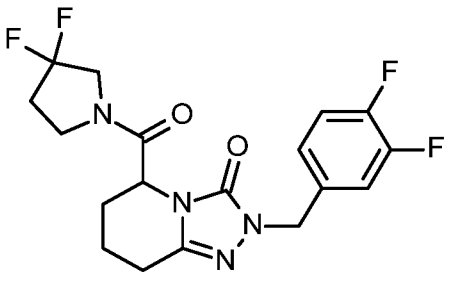
Clorhidrato de ácido (5RS)–2–(3,5–Diclorobencil)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (racemato) (70,0 mg, 79% de pureza, 145 µmol) se cargó inicialmente en THF (3,0 ml) a temperatura ambiente. Posteriormente, hexafluorofosfato de 1–[bis(dimetilamino)metilen]–1H–[1,2,3]triazolo[4,5–b]piridin–1–io 3–óxido (71,7 mg, 189 µmol) y trietilamina (100 µl, 730 µmol) se añadieron. Después de agitar durante 15 min, clorhidrato de 3,3–difluoropirrolidina (25,0 mg, 174 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se mezcló con agua y acetato de etilo. La fase orgánica se removió y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_18, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 26,4 mg (94% de pureza, 40% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,73 min; MS (ESIpos): m /z = 431 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,008 (3,09), 0,008 (2,90), 1,670 (0,97), 1,734 (1,17), 1,992 (1,13), 2,004 (1,20), 2,013 (1,32), 2,048 (0,92), 2,056 (1,04), 2,063 (1,01), 2,073 (6,09), 2,084 (0,76), 2,091 (0,75), 2,100 (0,66), 2,327 (0,74), 2,366 (0,72), 2,382 (0,91), 2,412 (1,03), 2,424 (0,98), 2,453 (0,85), 2,523 (3,33), 2,565 (2,41), 2,580 (2,09), 2,590 (2,49), 2,605 (2,35), 2,622 (2,34), 2,633 (1,24), 2,665 (1,27), 2,674 (0,86), 2,709 (0,46), 3,533 (1,03), 3,541 (1,15), 3,551 (1,74), 3,562 (1,93), 3,569 (1,05), 3,581 (0,92), 3,672 (1,10), 3,705 (1,28), 3,742 (0,91), 3,764 (0,52), 3,776 (1,52), 3,790 (0,80), 3,808 (2,32), 3,827 (0,59), 3,894 (0,59), 3,912 (1,26), 3,931 (0,71), 3,939 (0,91), 3,958 (0,60), 3,989 (0,78), 4,017 (0,52), 4,032 (0,71), 4,060 (0,42), 4,149 (0,46), 4,183 (0,68), 4,206 (0,70), 4,775 (1,07), 4,784 (1,23), 4,790 (1,41), 4,799 (1,05), 4,858 (16,00), 7,271 (10,23), 7,276 (10,34), 7,536 (2,16), 7,541 (3,82), 7,546 (2,01).

Ejemplo 83

(5RS)–2–(3,4–Difluorobencil)–5–[(3,3–difluoropirrolidin–1–il)carbonil]–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (racemato)



Clorhidrato de ácido (5RS)–2–(3,4–Difluorobencil)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (racemato) (100 mg, 289 µmol) se cargó inicialmente en THF (3,0 ml) a temperatura ambiente. Posteriormente, hexafluorofosfato de 1–[bis(dimetilamino)metilen]–1H–[1,2,3]triazolo[4,5–b]piridin–1–io 3–óxido (143 mg, 376 µmol) y trietilamina (200 µl, 1,4 mmol) se añadieron. Después de agitar durante 15 min, clorhidrato de 3,3–difluoropirrolidina (49,8 mg, 347 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se mezcló con agua y acetato de etilo. La fase orgánica se removió y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de

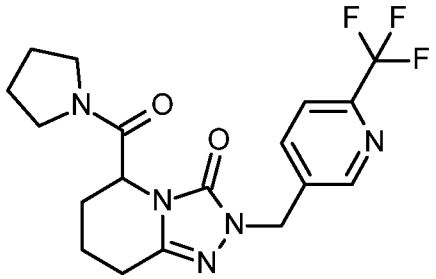
cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_18, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 17,0 mg (15% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,78 min; MS (ESIpos): m /z = 399 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (0,64), –0,008 (5,78), 0,008 (4,12), 0,147 (0,54), 1,734 (1,51), 2,012 (1,51), 2,327 (1,54), 2,566 (2,86), 2,591 (2,58), 2,608 (2,98), 2,669 (1,40), 2,709 (0,76), 3,559 (2,11), 3,670 (1,33), 3,704 (1,54), 3,741 (0,97), 3,775 (1,59), 3,809 (2,49), 3,909 (1,33), 3,991 (0,97), 4,178 (0,97), 4,770 (1,68), 4,822 (16,00), 7,083 (1,87), 7,230 (1,68), 7,259 (2,04), 7,278 (1,80), 7,375 (1,75), 7,396 (3,57), 7,402 (2,25), 7,423 (3,55), 7,445 (1,68).

Ejemplo 84

(5RS)–5–(Pirrolidin–1–ilcarbonil)–2–{[6–(trifluorometil)piridin–3–il]metil}–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (racemato)



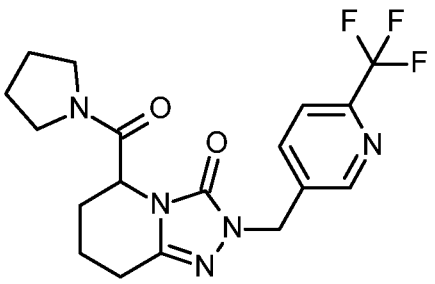
Ácido (5RS)–3–Oxo–2–{[6–(trifluorometil)piridin–3–il]metil}–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico/ácido trifluoroacético (racemato) (70,0 mg, 153 µmol) se cargó inicialmente en THF (3,0 ml) a temperatura ambiente. Posteriormente, hexafluorofosfato de 1–[bis(dimetilamino)metilen]–1H–[1,2,3]triazolo[4,5–b]piridin–1–io 3–óxido (75,8 mg, 199 µmol) y trietilamina (110 µl, 770 µmol) se añadieron. Después de agitar durante 15 min, pirrolidina (15 µl, 180 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se mezcló con agua y acetato de etilo. La fase orgánica se removió y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_18, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 32,2 mg (53% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,23 min; MS (ESIpos): m /z = 396 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,008 (3,63), 0,008 (3,14), 0,146 (0,40), 1,673 (1,10), 1,686 (1,21), 1,696 (1,21), 1,710 (1,60), 1,724 (1,93), 1,736 (1,54), 1,748 (1,13), 1,758 (1,55), 1,774 (4,10), 1,791 (6,82), 1,808 (5,25), 1,825 (1,49), 1,893 (1,46), 1,909 (4,19), 1,926 (5,20), 1,942 (3,16), 1,959 (1,12), 2,013 (2,62), 2,036 (1,46), 2,048 (1,20), 2,055 (1,18), 2,063 (1,13), 2,072 (0,66), 2,327 (0,97), 2,366 (0,58), 2,523 (3,85), 2,564 (2,19), 2,579 (1,70), 2,593 (1,65), 2,605 (2,93), 2,617 (1,70), 2,635 (0,78), 2,646 (1,13), 2,660 (0,89), 2,665 (0,89), 2,669 (1,07), 2,709 (0,62), 3,231 (0,96), 3,247 (1,93), 3,260 (1,93), 3,277 (3,53), 3,295 (2,62), 3,328 (2,30), 3,346 (3,58), 3,363 (1,83), 3,375 (2,02), 3,393 (0,92), 3,440 (0,99), 3,457 (2,20), 3,464 (1,62), 3,474 (1,34), 3,482 (2,82), 3,499 (1,26), 3,592 (1,28), 3,609 (2,61), 3,617 (1,34), 3,626 (1,57), 3,633 (2,02), 3,650 (0,94), 4,747 (2,45), 4,756 (2,74), 4,762 (3,26), 4,771 (2,36), 5,005 (13,36), 7,907 (15,77), 7,910 (16,00), 8,641 (5,00).

Ejemplo 85

(5RS)–5–(Pirrolidin–1–ilcarbonil)–2–{[6–(trifluorometil)piridin–3–il]metil}–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (enantiómero 2)



(5RS)–5–(Pirrolidin–1–ilcarbonil)–2–{[6–(trifluorometil)piridin–3–il]metil}–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (racemato) se separó por HPLC preparativa quiral. [Preparación de la muestra: 75 mg disuelto en 1 ml de etanol/acetonitrilo; volumen de inyección: 0,2 ml; columna: Daicel Chiralpak® AD–H 5 µm, 250 x 20 mm; eluyente: n–heptano/etanol 40:60, tasa de flujo: 20 ml/min; temperatura 40 ºC; detección UV: 220 nm]. Después de la separación, se aislaron 27 mg de enantiómero 1, que se eluyó primero y 27 mg de enantiómero 2, que se eluyó más tarde.

Enantiómero 2:

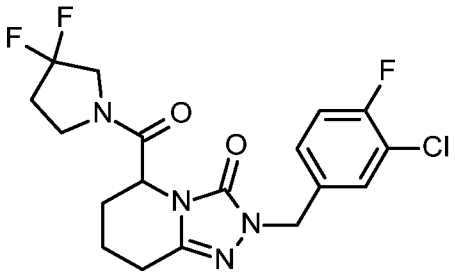
HPLC quiral analítica: R_t = 3,61 min, e.e. = 99,9% [columna: Daicel Chiralcel® OJ–3 3µm 50 x 4,6 mm; eluyente: n–heptano/isopropanol 1:1, 0,2% de ácido trifluoroacético, 1% agua; tasa de flujo: 1 ml/min; detección UV: 220 nm]

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,22 min; MS (ESIpos): m /z = 396 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,61–1,82 (m, 4H). 1,87 – 1,95 (m, 2H), 1,95 – 2,10 (m, 2H), 2,56 – 2,72 (m, 2H), 3,22 – 3,28 (m, 1H), 3,33 – 3,39 (m, 1H), 3,47 (dt, 1H), 3,62 (dt, 1H), 4,76 (dd, 1H), 5,00 (s, 2H), 7,91 (d, 2H), 8,64 (s, 1H).

Ejemplo 86

(5RS)–2–(3–cloro–4–fluorobencil)–5–[(3,3–difluoropirrolidin–1–il)carbonil]–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (racemato)



Clorhidrato de ácido (5RS)–2–(3–cloro–4–fluorobencil)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (racemato) (100 mg, 276 µmol) se cargó inicialmente en THF (3,0 ml) a temperatura ambiente. Posteriormente, hexafluorofosfato de 1–[bis(dimetilamino)metilen]–1H–[1,2,3]triazolo[4,5–b]piridin–1–io 3–óxido (136 mg, 359 µmol) y trietilamina (190 µl, 1,4 mmol) se añadieron. Después de agitar durante 15 min, clorhidrato de 3,3–difluoropirrolidina (47,6 mg, 331 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se mezcló con agua y acetato de etilo. La fase orgánica se removió y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_18, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 14,0 mg (12% de la teoría) del compuesto del título.

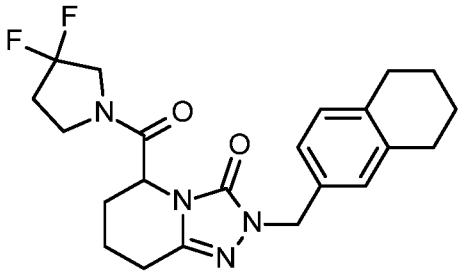
LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,83 min; MS (ESIpos): m /z = 415 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (0,46), –0,008 (3,79), 0,008 (3,46), 0,146 (0,44), 1,670 (1,08), 1,680 (1,01), 1,694 (0,93), 1,728 (1,34), 1,980 (1,24), 1,995 (1,30), 2,004 (1,45), 2,028 (1,05), 2,038 (1,04), 2,046 (1,10), 2,054 (1,05), 2,063 (0,94), 2,073 (0,88), 2,082 (0,80), 2,089 (0,70), 2,323 (0,61), 2,327 (0,83), 2,332 (0,58), 2,366 (0,83), 2,381 (0,94), 2,391 (0,67), 2,411 (1,10), 2,425 (1,04), 2,452 (0,87), 2,523 (3,60), 2,566 (2,83), 2,576 (2,48), 2,591 (2,76), 2,608 (2,96), 2,619 (1,40), 2,639 (0,57), 2,650 (0,87), 2,665 (0,91), 2,669 (0,93), 2,710 (0,53), 3,531 (1,18), 3,538 (1,34), 3,549 (1,92), 3,559 (2,12), 3,567 (1,21), 3,578 (1,04), 3,668 (1,24), 3,703 (1,42), 3,742 (0,78), 3,764 (0,56), 3,775 (1,64), 3,790 (0,88), 3,808 (2,65), 3,826 (0,68), 3,891 (0,67), 3,909 (1,41), 3,928 (0,77), 3,935

(1,02), 3,954 (0,48), 3,962 (0,46), 3,991 (0,83), 4,005 (0,44), 4,019 (0,60), 4,033 (0,77), 4,061 (0,47), 4,145 (0,53), 4,176 (0,75), 4,201 (0,77), 4,755 (1,15), 4,765 (1,38), 4,771 (1,58), 4,780 (1,20), 4,824 (16,00), 4,838 (1,79), 4,844 (1,77), 4,853 (1,32), 7,220 (1,30), 7,225 (1,47), 7,232 (1,49), 7,241 (2,05), 7,246 (2,01), 7,253 (1,84), 7,258 (1,82), 7,373 (3,89), 7,396 (5,08), 7,418 (3,09), 7,429 (2,86), 7,434 (2,69), 7,447 (2,88), 7,452 (2,65).

Ejemplo 87

(5RS)–5–[(3,3–Difluoropirrolidin–1–il)carbonil]–2–(5,6,7,8–tetrahidronaftalen–2–ilmetil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (racemato)



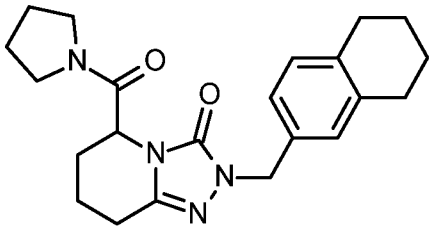
Ácido (5RS)–3–Oxo–2–(5,6,7,8–tetrahidronaftalen–2–ilmetil)–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico/ácido trifluoroacético (racemato) (100 mg, 227 µmol) se cargó inicialmente en THF (2,0 ml) a temperatura ambiente. Posteriormente, hexafluorofosfato de 1–[bis(dimetilamino)metilen]–1H–[1,2,3]triazolo[4,5–b]piridin–1–io 3–óxido (112 mg, 295 µmol) y trietilamina (160 µl, 1,1 mmol) se añadieron. Después de agitar durante 15 min, clorhidrato de 3,3–difluoropirrolidina (39,0 mg, 272 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se mezcló con agua y acetato de etilo. La fase orgánica se removió y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 44,0 mg (47% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 1,25 min; MS (ESIpos): m /z = 417 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (1,52), –0,008 (13,87), 0,008 (12,34), 0,146 (1,37), 1,708 (13,94), 1,996 (2,59), 2,327 (4,65), 2,366 (3,20), 2,523 (15,54), 2,565 (4,80), 2,584 (4,19), 2,598 (3,73), 2,669 (16,00), 2,702 (5,18), 2,718 (5,79), 2,734 (3,05), 3,530 (2,29), 3,554 (3,20), 3,668 (1,75), 3,702 (2,06), 3,736 (1,75), 3,769 (2,13), 3,805 (3,20), 3,910 (1,68), 3,988 (1,37), 4,171 (1,22), 4,685 (5,26), 4,700 (5,64), 4,729 (7,54), 4,740 (8,46), 4,821 (1,83), 6,843 (2,67), 6,860 (3,43), 6,916 (8,15), 6,933 (3,58), 6,979 (4,72), 6,988 (4,88), 7,009 (4,19), 7,028 (4,11), 7,047 (1,60), 7,069 (1,07).

Ejemplo 88

(5RS)–5–(Pirrolidin–1–ilcarbonil)–2–(5,6,7,8–tetrahidronaftalen–2–ilmetil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (racemato)



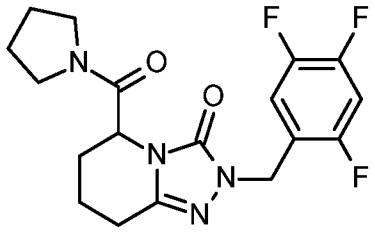
Ácido (5RS)–3–Oxo–2–(5,6,7,8–tetrahidronaftalen–2–ilmetil)–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico/ácido trifluoroacético (racemato) (100 mg, 227 µmol) se cargó inicialmente en THF (2,0 ml) a temperatura ambiente. Posteriormente, hexafluorofosfato de 1–[bis(dimetilamino)metilen]–1H–[1,2,3]triazolo[4,5–b]piridin–1–io 3–óxido (112 mg, 295 µmol) y trietilamina (160 µl, 1,1 mmol) se añadieron. Después de agitar durante 15 min, pirrolidina (19,3 mg, 272 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se mezcló con agua y acetato de etilo. La fase orgánica se removió y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 39,0 mg (45% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,60 min; MS (ESIpos): m /z = 381 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (0,77), –0,008 (6,64), 0,008 (5,97), 0,146 (0,77), 1,700 (12,96), 1,708 (16,00), 1,715 (12,30), 1,754 (4,68), 1,772 (7,72), 1,789 (11,63), 1,806 (8,90), 1,822 (2,52), 1,892 (2,73), 1,908 (8,28), 1,925 (10,60), 1,942 (6,89), 1,959 (3,04), 1,983 (3,04), 1,998 (3,14), 2,014 (2,52), 2,025 (2,57), 2,041 (1,90), 2,050 (1,54), 2,061 (0,93), 2,322 (1,49), 2,327 (2,01), 2,332 (1,49), 2,366 (1,23), 2,518 (10,19), 2,523 (9,67), 2,563 (3,24), 2,578 (3,81), 2,590 (4,01), 2,604 (2,11), 2,620 (1,65), 2,632 (1,75), 2,669 (14,05), 2,686 (8,90), 2,703 (6,02), 2,718 (6,07), 2,734 (3,24), 2,865 (1,49), 3,225 (1,13), 3,243 (2,32), 3,255 (2,88), 3,272 (4,12), 3,290 (3,19), 3,339 (5,20), 3,356 (2,78), 3,368 (2,83), 3,386 (1,39), 3,435 (1,65), 3,453 (3,55), 3,460 (2,62), 3,477 (4,48), 3,494 (1,95), 3,593 (1,90), 3,609 (4,12), 3,626 (2,37), 3,634 (3,14), 3,651 (1,49), 4,639 (1,29), 4,677 (6,33), 4,695 (6,28), 4,712 (2,62), 4,722 (10,08), 4,733 (11,37), 4,744 (3,60), 4,753 (2,47), 4,772 (1,18), 6,846 (2,78), 6,862 (3,40), 6,917 (7,97), 6,932 (3,91), 6,969 (2,11), 6,978 (5,09), 6,984 (5,30), 6,998 (2,73), 7,008 (4,32), 7,027 (4,78), 7,045 (1,59).

Ejemplo 89

(5RS)–5–(Pirrolidin–1–ilcarbonil)–2–(2,4,5–trifluorobencil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (racemato)



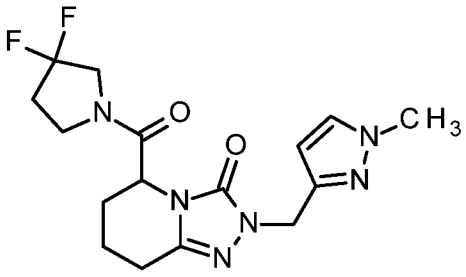
Ácido (5RS)–3–oxo–2–(2,4,5–trifluorobencil)–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico/ácido trifluoroacético (racemato) (100 mg, 227 µmol) se cargó inicialmente en THF (2,0 ml) a temperatura ambiente. Posteriormente, hexafluorofosfato de 1–[bis(dimetilamino)metilen]–1H–[1,2,3]triazolo[4,5–b]piridin–1–io 3–óxido (112 mg, 295 µmol) y trietilamina (160 µl, 1,1 mmol) se añadieron. Después de agitar durante 15 min, pirrolidina (19,3 mg, 272 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se mezcló con agua y acetato de etilo. La fase orgánica se removió y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex $C_1$8, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 51,0 mg (59% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,75 min; MS (ESIpos): m /z = 381 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,150 (0,92), –0,008 (8,02), 0,008 (7,59), 1,716 (5,33), 1,754 (3,14), 1,773 (9,33), 1,790 (15,97), 1,807 (12,47), 1,824 (3,73), 1,892 (3,99), 1,909 (11,06), 1,925 (13,71), 1,942 (8,61), 2,001 (6,15), 2,028 (3,60), 2,327 (1,80), 2,365 (1,24), 2,571 (4,25), 2,588 (4,06), 2,599 (7,26), 2,611 (4,32), 2,641 (3,21), 2,669 (1,96), 3,226 (2,19), 3,243 (4,71), 3,256 (4,38), 3,272 (8,18), 3,290 (4,32), 3,341 (8,44), 3,358 (4,84), 3,370 (4,74), 3,388 (2,32), 3,435 (2,39), 3,453 (5,37), 3,478 (6,94), 3,495 (2,98), 3,589 (3,11), 3,606 (5,92), 3,631 (4,84), 3,647 (2,32), 4,732 (5,89), 4,747 (7,69), 4,756 (5,73), 4,785 (2,65), 4,825 (16,00), 4,840 (15,90), 4,880 (2,81), 7,259 (3,34), 7,282 (4,22), 7,302 (3,96), 7,325 (3,08), 7,538 (3,66), 7,555 (3,89), 7,565 (5,04), 7,580 (5,24), 7,589 (3,96), 7,606 (3,37).

Ejemplo 90

(5RS)–5–[(3,3–Difluoropirrolidin–1–il)carbonil]–2–[(1–metil–1H–pirazol–3–il)metil]–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (racemato)



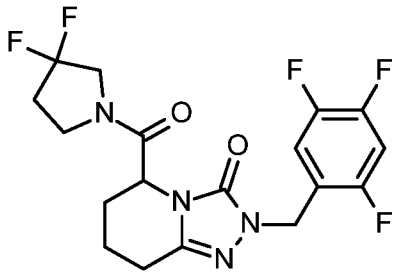
Ácido (5RS)–2–[(1–Metil–1H–pirazol–3–il)metil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico/ácido trifluoroacético (racemato) (170 mg, 96% de pureza, 417 µmol) se cargó inicialmente en THF (3,3 ml) a temperatura ambiente. Posteriormente, hexafluorofosfato de 1–[bis(dimetilamino)metilen]–1H–[1,2,3]triazolo[4,5–b]piridin–1–io 3–óxido (206 mg, 542 µmol) y trietilamina (290 µl, 2,1 mmol) se añadieron. Después de agitar durante 15 min, clorhidrato de 3,3–difluoropirrolidina (71,9 mg, 500 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se mezcló con agua y acetato de etilo. La fase orgánica se removió y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 7,00 mg (4% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,54 min; MS (ESIpos): m /z = 367 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,008 (1,35), 0,008 (1,13), 1,700 (0,76), 1,982 (0,52), 2,044 (0,44), 2,429 (0,43), 2,566 (1,33), 2,580 (1,08), 3,529 (0,54), 3,549 (0,71), 3,663 (0,43), 3,696 (0,54), 3,730 (0,41), 3,774 (16,00), 3,797 (0,64), 3,908 (0,48), 4,693 (3,32), 4,702 (3,80), 4,741 (0,50), 4,783 (0,41), 4,798 (0,51), 4,807 (0,42), 6,032 (2,54), 6,038 (2,55), 7,571 (2,52), 7,577 (2,49).

Ejemplo 91

(5RS)–5–[(3,3–Difluoropirrolidin–1–il)carbonil]–2–(2,4,5–trifluorobencil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (racemato)



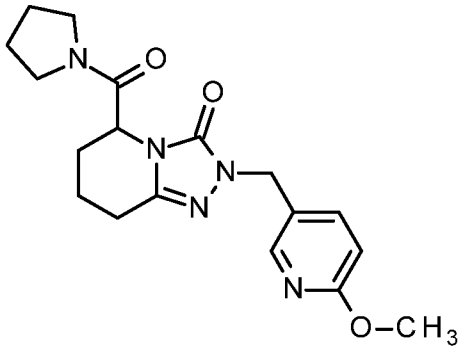
Ácido (5RS)–3–oxo–2–(2,4,5–trifluorobencil)–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico/ácido trifluoroacético (racemato) (100 mg, 227 µmol) se cargó inicialmente en THF (2,0 ml) a temperatura ambiente. Posteriormente, hexafluorofosfato de 1–[bis(dimetilamino)metilen]–1H–[1,2,3]triazolo[4,5–b]piridin–1–io 3–óxido (112 mg, 295 µmol) y trietilamina (160 µl, 1,1 mmol) se añadieron. Después de agitar durante 15 min, clorhidrato de 3,3–difluoropirrolidina (39,0 mg, 272 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se mezcló con agua y acetato de etilo. La fase orgánica se removió y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 25,0 mg (94% de pureza, 25% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,78 min; MS (ESIpos): m /z = 417 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (0,95), 0,008 (5,95), 1,727 (3,05), 2,007 (3,36), 2,327 (3,00), 2,366 (1,95), 2,560 (5,45), 2,570 (6,68), 2,586 (6,00), 2,604 (6,32), 2,669 (2,68), 3,536 (3,14), 3,556 (4,45), 3,669 (2,59), 3,702 (3,18), 3,738 (2,64), 3,771 (3,36), 3,805 (4,82), 3,888 (1,50), 3,907 (3,09), 3,933 (2,23), 3,989 (1,86), 4,033 (1,91), 4,175 (1,64), 4,201 (1,68), 4,765 (3,45), 4,791 (2,09), 4,831 (15,50), 4,845 (16,00), 4,885 (2,36), 7,263 (2,77), 7,286 (3,82), 7,303 (3,73), 7,330 (3,05), 7,540 (2,95), 7,557 (3,59), 7,564 (4,77), 7,582 (4,55), 7,591 (3,41), 7,608 (3,18).

Ejemplo 92

(5RS)–2–[(6–Metoxipiridin–3–il)metil]–5–(pirrolidin–1–ilcarbonil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (racemato)



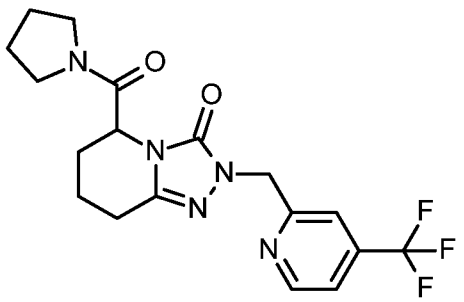
Ácido (5RS)–2–[(6–Metoxipiridin–3–il)metil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (racemato) (44,6 mg, 147 µmol) se cargó inicialmente en THF (2,0 ml) a temperatura ambiente. Posteriormente, hexafluorofosfato de 1–[bis(dimetilamino)metilen]–1H–[1,2,3]triazolo[4,5–b]piridin–1–io 3–óxido (72,4 mg, 191 µmol) y trietilamina (61 µl, 440 µmol) se añadieron. Después de agitar durante 15 min, pirrolidina (12,5 mg, 176 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. Hexafluorofosfato de 1–[Bis(dimetilamino)metilen]–1H–[1,2,3]triazolo[4,5–b]piridin–1–io 3–óxido (72,4 mg, 191 µmol), trietilamina (61 µl, 440 µmol) y pirrolidina (12,5 mg, 176 µmol) se añadieron otra vez y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se mezcló con agua y acetato de etilo. La fase orgánica se removió y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_18, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 12,7 mg (24% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 0,99 min; MS (ESIpos): m /z = 358 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,008 (2,07), 0,008 (1,18), 1,693 (0,72), 1,705 (0,80), 1,715 (0,62), 1,771 (1,14), 1,789 (2,00), 1,806 (1,55), 1,822 (0,43), 1,891 (0,57), 1,908 (1,48), 1,924 (1,84), 1,941 (1,24), 1,960 (0,57), 1,973 (0,63), 1,985 (0,59), 2,001 (0,43), 2,016 (0,51), 2,523 (1,70), 2,571 (0,63), 2,583 (1,01), 2,595 (0,58), 2,624 (0,41), 2,669 (0,40), 2,865 (1,35), 3,239 (0,63), 3,252 (0,63), 3,269 (1,20), 3,286 (1,14), 3,340 (1,20), 3,352 (0,55), 3,357 (0,67), 3,369 (0,68), 3,449 (0,71), 3,457 (0,53), 3,466 (0,43), 3,474 (0,86), 3,589 (0,42), 3,605 (0,82), 3,614 (0,43), 3,622 (0,47), 3,630 (0,64), 3,826 (16,00), 4,712 (0,78), 4,721 (0,89), 4,727 (1,04), 4,736 (0,82), 4,760 (5,47), 6,783 (1,59), 6,804 (1,70), 7,552 (1,12), 7,558 (1,13), 7,573 (1,08), 7,580 (1,07), 8,050 (1,33), 8,055 (1,26).

Ejemplo 93

(5RS)–5–(Pirrolidin–1–ilcarbonil)–2–{[4–(trifluorometil)piridin–2–il]metil}–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (enantiómero 1)



Ácido (5RS)–3–Oxo–2–{[4–(trifluorometil)piridin–2–il]metil}–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (enantiómero 1) (55,0 mg, 161 µmol) se cargó inicialmente en THF (2,0 ml) a temperatura ambiente. Posteriormente, hexafluorofosfato de 1–[bis(dimetilamino)metilen]–1H–[1,2,3]triazolo[4,5–b]piridin–1–io 3–óxido (79,4 mg, 209 µmol) y trietilamina (67 µl, 480 µmol) se añadieron. Después de agitar durante 15 min, pirrolidina (13,7 mg, 193 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se mezcló con agua y acetato de etilo. La fase orgánica se removió y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_18, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 51,0 mg (80% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,68 min; MS (ESIpos): m /z = 396 $[M+H]^+$

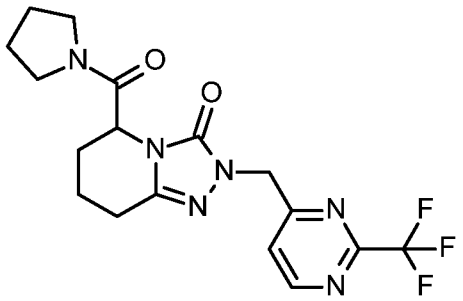
^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,008 (2,19), 0,008 (1,87), 1,681 (1,14), 1,693 (1,55), 1,707 (2,19), 1,718 (3,14), 1,731 (3,80), 1,741 (3,09), 1,755 (2,58), 1,773 (5,88), 1,790 (9,64), 1,807 (7,28), 1,824 (2,17), 1,894 (2,32), 1,910 (6,68), 1,927 (8,29), 1,944 (4,94), 1,962 (1,50), 1,974 (1,07), 1,986 (1,05), 2,000 (1,63), 2,010 (3,01), 2,022 (3,35), 2,034 (2,19), 2,050 (2,32), 2,060 (1,68), 2,067 (1,61), 2,075 (1,61), 2,085 (0,90), 2,096 (0,54), 2,102 (0,54), 2,111 (0,45), 2,328 (0,54), 2,366 (0,41), 2,524 (2,38), 2,559 (3,20), 2,569 (2,81), 2,583 (2,36), 2,597 (2,30), 2,609 (4,19), 2,621 (2,38), 2,639 (1,03), 2,650 (1,59), 2,664 (1,03), 2,670 (0,75), 2,710 (0,49), 2,731 (0,75), 2,865 (1,20), 2,890 (0,97), 3,232 (1,33), 3,249 (2,77), 3,261 (2,75), 3,278 (5,03), 3,296 (3,41), 3,341 (5,30), 3,353 (1,98), 3,358 (2,73), 3,370 (2,83), 3,388 (1,29), 3,445 (1,44), 3,462 (3,18), 3,470 (2,32), 3,479 (1,89), 3,487 (4,06), 3,504 (1,80), 3,597 (1,87), 3,614 (3,82), 3,622 (1,93), 3,630 (2,17), 3,638 (2,94), 3,655 (1,33), 4,764 (3,44), 4,773 (3,82), 4,779 (4,51), 4,788 (3,39), 4,992 (0,86), 5,034 (15,89), 5,037 (16,00), 5,079 (0,88), 7,555 (8,10), 7,701 (4,21), 7,713 (4,40), 8,813 (5,84), 8,826 (5,80).

La configuración (5S) fue asignada sobre la base de la elucidación de la estructura cristalina para el Ejemplo 26, 108, 113, 157, 237, 358 y 454.

(5S)–5–(Pirrolidin–1–ilcarbonil)–2–{[4–(trifluorometil)piridin–2–il]metil}–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona

Ejemplo 94

(5RS)–5–(Pirrolidin–1–ilcarbonil)–2–{[2–(trifluorometil)pirimidin–4–il]metil}–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (enantiómero 1)



Ácido (5RS)–3–Oxo–2–{[2–(trifluorometil)pirimidin–4–il]metil}–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (enantiómero 1) (45,0 mg, 131 µmol) se cargó inicialmente en THF (2,0 ml) a temperatura ambiente. Posteriormente, hexafluorofosfato de 1–[bis(dimetilamino)metilen]–1H–[1,2,3]triazolo[4,5–b]piridin–1–io 3–óxido (64,8 mg, 170 µmol) y trietilamina (55 µl, 390 µmol) se añadieron. Después de agitar durante 15 min, pirrolidina (11,2 mg, 157 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se mezcló con agua y acetato de etilo. La fase orgánica se removió y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex $C_1$8, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 31,4 mg (100% de pureza, 60% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,65 min; MS (ESIpos): m /z = 397 $[M+H]^+$

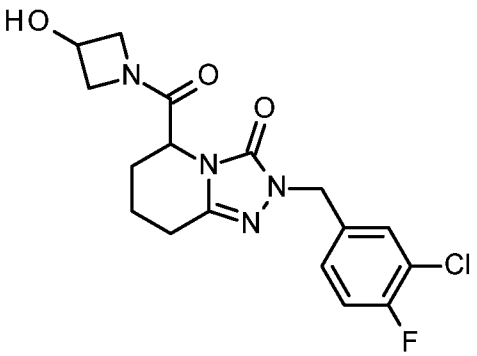
^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,008 (2,47), 0,008 (2,16), 1,699 (1,16), 1,712 (1,27), 1,722 (1,22), 1,757 (2,55), 1,776 (4,88), 1,793 (7,57), 1,810 (5,49), 1,827 (1,56), 1,894 (1,25), 1,911 (3,41), 1,927 (4,31), 1,943 (2,78), 1,960 (0,86), 2,005 (0,61), 2,017 (0,64), 2,030 (1,24), 2,043 (2,93), 2,053 (3,15), 2,068 (1,74), 2,079 (1,22), 2,086 (1,16), 2,094 (1,11), 2,327 (0,73), 2,367 (0,49), 2,523 (2,15), 2,571 (2,36), 2,586 (2,09), 2,597 (2,01), 2,611 (1,69), 2,625 (1,66), 2,636 (2,90), 2,649 (1,72), 2,666 (1,24), 2,679 (1,36), 2,690 (0,68), 2,710 (0,54), 3,242 (1,01), 3,259 (1,98), 3,272 (2,00), 3,288 (3,53), 3,335 (1,77), 3,353 (3,53), 3,364 (1,28), 3,370 (1,84), 3,382 (1,99), 3,400 (0,93), 3,453 (1,01), 3,471 (2,24), 3,478 (1,66), 3,488 (1,33), 3,496 (2,90), 3,513 (1,27), 3,599 (1,36), 3,615 (2,51), 3,624 (1,36), 3,633 (1,62), 3,641 (1,96), 3,657 (0,95), 4,785 (2,52), 4,794 (2,77), 4,799 (3,42), 4,808 (2,43), 5,035 (0,44), 5,080 (16,00), 5,125 (0,42), 7,480 (5,36), 7,493 (5,54), 9,047 (6,50), 9,060 (6,45).

La configuración (5S) fue asignada sobre la base de la elucidación de la estructura cristalina para el Ejemplo 26, 108, 113, 157, 237, 358 y 454.

(5S)–5–(Pirrolidin–1–ilcarbonil)–2–{[2–(trifluorometil)pirimidin–4–il]metil}–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona

Ejemplo 95

(5RS)–2–(3–cloro–4–fluorobencil)–5–[(3–hidroxiazetidin–1–il)carbonil]–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (racemato)



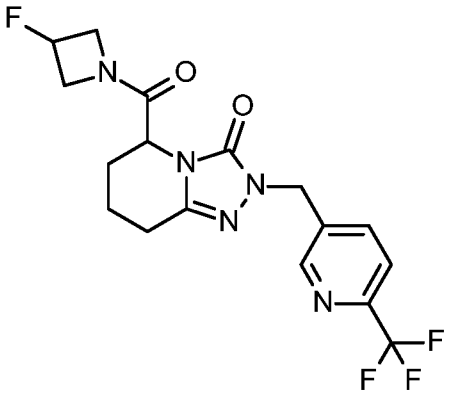
Clorhidrato de ácido (5RS)–2–(3–cloro–4–fluorobencil)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (racemato) (193 mg, 532 µmol) se cargó inicialmente en THF (5,0 ml) a temperatura ambiente. Posteriormente, hexafluorofosfato de 1–[bis(dimetilamino)metilen]–1H–[1,2,3]triazolo[4,5–b]piridin–1–io 3–óxido (263 mg, 692 µmol) y trietilamina (300 µl, 2,1 mmol) se añadieron. Después de agitar durante 15 min, clorhidrato de azetidin–3–ol (70,0 mg, 639 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se mezcló con agua y acetato de etilo. La fase orgánica se removió y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 63,4 mg (31% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,17 min; MS (ESIpos): m /z = 381 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,008 (1,65), 0,008 (1,43), 1,677 (2,01), 1,695 (2,51), 1,709 (2,94), 1,718 (3,05), 1,902 (1,44), 1,927 (2,11), 1,938 (3,11), 1,994 (2,08), 2,004 (2,25), 2,016 (2,08), 2,073 (3,94), 2,327 (0,59), 2,366 (0,45), 2,572 (2,33), 2,580 (3,06), 2,592 (5,37), 2,605 (2,83), 2,622 (1,29), 2,634 (1,98), 2,646 (0,91), 2,669 (0,64), 2,690 (0,67), 2,710 (0,49), 3,596 (1,70), 3,603 (1,93), 3,621 (2,05), 3,629 (2,25), 3,638 (1,86), 3,649 (1,84), 3,664 (1,78), 3,674 (1,75), 3,921 (2,08), 3,932 (2,28), 3,952 (0,58), 4,021 (3,54), 4,045 (3,84), 4,055 (2,17), 4,062 (1,96), 4,105 (1,41), 4,120 (1,77), 4,131 (1,50), 4,146 (1,38), 4,339 (1,43), 4,357 (2,42), 4,378 (1,68), 4,473 (1,22), 4,485 (2,84), 4,502 (5,81), 4,520 (8,36), 4,531 (6,20), 4,546 (2,47), 4,818 (15,96), 4,823 (16,00), 5,789 (3,64), 5,802 (7,82), 5,817 (4,83), 7,223 (2,47), 7,229 (2,57), 7,244 (3,60), 7,250 (3,33), 7,256 (3,17), 7,367 (3,18), 7,371 (3,21), 7,390 (5,20), 7,411 (2,59), 7,416 (2,59), 7,434 (4,30), 7,452 (4,27).

Ejemplo 96

(5RS)–5–[(3–Fluoroazetidin–1–il)carbonil]–2–{[6–(trifluorometil)piridin–3–il]metil}–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (racemato)



Ácido (5RS)–3–Oxo–2–{[6–(trifluorometil)piridin–3–il]metil}–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (racemato) (60,0 mg, 175 µmol) se cargó inicialmente en THF (2,0 ml) a temperatura ambiente. Posteriormente, hexafluorofosfato de 1–[bis(dimetilamino)metilen]–1H–[1,2,3]triazolo[4,5–b]piridin–1–io 3–óxido (86,6 mg, 228 µmol) y trietilamina (73 µl, 530 µmol) se añadieron. Después de agitar durante 15 min, clorhidrato de 3–fluoroazetidina (23,5 mg, 210 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la

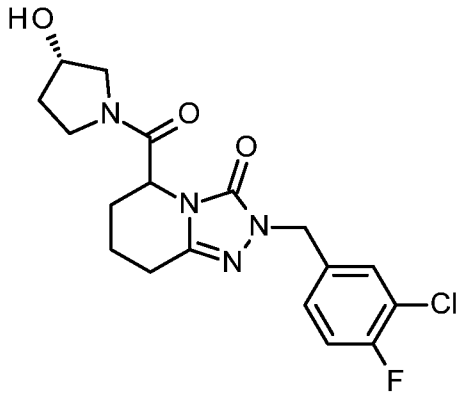
noche. La mezcla de reacción se mezcló con agua y acetato de etilo. La fase orgánica se removió y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_18, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 30,0 mg (43% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,18 min; MS (ESIpos): m /z = 400 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,150 (0,47), –0,008 (4,45), 0,008 (3,73), 0,146 (0,42), 1,666 (1,19), 1,675 (1,54), 1,690 (1,68), 1,700 (2,17), 1,715 (2,43), 1,968 (1,63), 2,030 (1,47), 2,073 (1,68), 2,366 (0,79), 2,518 (5,13), 2,523 (4,20), 2,560 (2,38), 2,586 (3,13), 2,599 (4,31), 2,613 (2,17), 2,628 (0,84), 2,641 (1,42), 2,655 (0,68), 2,710 (0,84), 3,901 (0,56), 3,930 (1,12), 3,963 (1,21), 3,991 (1,12), 4,026 (0,68), 4,160 (0,49), 4,175 (0,54), 4,228 (1,05), 4,244 (0,98), 4,256 (0,93), 4,277 (1,24), 4,297 (1,10), 4,327 (0,82), 4,366 (0,91), 4,399 (0,72), 4,438 (0,51), 4,460 (0,70), 4,509 (0,54), 4,524 (0,68), 4,557 (2,92), 4,568 (4,36), 4,581 (2,92), 4,638 (0,47), 4,650 (0,56), 4,687 (0,54), 4,704 (0,56), 5,011 (11,69), 5,353 (0,77), 5,408 (0,72), 5,496 (0,75), 5,551 (0,72), 7,912 (16,00), 8,649 (6,27).

Ejemplo 97

(5RS)–2–(3–cloro–4–fluorobencil)–5–{[(3S)–3–hidroxipirrolidin–1–il]carbonil}–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (enantiómero 1)



Ácido (5RS)–2–(3–cloro–4–fluorobencil)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (enantiómero 1) (55,0 mg, 169 µmol) se cargó inicialmente en THF (2,0 ml) a temperatura ambiente. Posteriormente, hexafluorofosfato de 1–[bis(dimetilamino)metilen]–1H–[1,2,3]triazolo[4,5–b]piridin–1–io 3–óxido (83,5 mg, 220 µmol) y trietilamina (71 µl, 510 µmol) se añadieron. Después de agitar durante 15 min, clorhidrato de (3S)–pirrolidin–3–ol (25,0 mg, 203 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se mezcló con agua y acetato de etilo. La fase orgánica se removió y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_18, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 66,0 mg (97% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,19 min; MS (ESIpos): m /z = 395 $[M+H]^+$

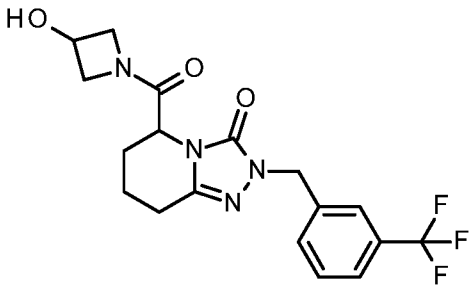
^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,008 (2,74), 0,008 (2,46), 1,668 (1,27), 1,681 (1,28), 1,731 (2,93), 1,741 (2,61), 1,754 (2,32), 1,763 (2,04), 1,827 (0,60), 1,839 (0,73), 1,849 (1,61), 1,860 (1,98), 1,872 (1,68), 1,882 (2,15), 1,892 (1,71), 1,904 (1,25), 1,972 (2,44), 1,983 (2,94), 1,994 (2,98), 2,005 (2,63), 2,015 (2,47), 2,023 (2,13), 2,029 (2,09), 2,038 (1,82), 2,050 (1,44), 2,058 (1,57), 2,066 (1,43), 2,073 (5,11), 2,086 (0,54), 2,327 (0,61), 2,366 (0,49), 2,523 (3,02), 2,571 (1,77), 2,580 (1,19), 2,593 (2,23), 2,604 (3,72), 2,616 (2,00), 2,634 (1,06), 2,646 (1,52), 2,660 (0,87), 2,669 (0,81), 2,710 (0,61), 2,731 (3,89), 2,877 (0,63), 2,890 (5,16), 3,199 (1,00), 3,231 (1,38), 3,298 (3,79), 3,339 (2,01), 3,375 (2,71), 3,397 (1,82), 3,415 (0,81), 3,432 (0,70), 3,442 (0,77), 3,454 (1,37), 3,461 (1,36), 3,470 (0,68), 3,483 (1,53), 3,520 (0,41), 3,545 (1,20), 3,562 (1,93), 3,569 (2,22), 3,585 (1,42), 3,640 (1,08), 3,651 (1,61), 3,667 (1,13), 3,678 (1,28), 3,734 (0,54), 3,754 (0,82), 3,774 (0,43), 4,268 (1,82), 4,362 (1,80), 4,687 (0,98), 4,695 (1,13), 4,702 (1,23), 4,710 (0,99), 4,738 (2,01), 4,745 (1,57), 4,794 (1,01), 4,817 (16,00), 4,955 (4,61), 4,964 (4,28), 5,073 (3,17), 5,075 (3,09), 5,082 (3,27), 7,222 (2,22), 7,227 (2,23), 7,238 (2,55), 7,243 (3,00), 7,249 (2,85), 7,255 (2,74), 7,362 (0,47), 7,371 (4,52), 7,394 (6,84), 7,406 (0,56), 7,416 (3,64), 7,430 (3,15), 7,448 (3,23), 7,953 (0,53).

La configuración (5S) fue asignada sobre la base de la elucidación de la estructura cristalina para el Ejemplo 26, 108, 113, 157, 237, 358 y 454.

(5S)–2–(3–cloro–4–fluorobencil)–5–{[(3S)–3–hidroxipirrolidin–1–il]carbonil}–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona

Ejemplo 98

(5RS)–5–[(3–Hidroxiazetidin–1–il)carbonil]–2–[3–(trifluorometil)bencil]–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (enantiómero 1)



Ácido (5RS)–3–Oxo–2–[3–(trifluorometil)bencil]–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (enantiómero 1) (55,0 mg, 161 µmol) se cargó inicialmente en THF (2,0 ml) a temperatura ambiente. Posteriormente, hexafluorofosfato de 1–[bis(dimetilamino)metilen]–1H–[1,2,3]triazolo[4,5–b]piridin–1–io 3–óxido (79,7 mg, 209 µmol) y trietilamina (67 µl, 480 µmol) se añadieron. Después de agitar durante 15 min, clorhidrato de azetidin–3–ol (21,2 mg, 193 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se mezcló con agua y acetato de etilo. La fase orgánica se removió y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_18, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 7,90 mg (12% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,24 min; MS (ESIpos): m /z = 397 $[M+H]^+$

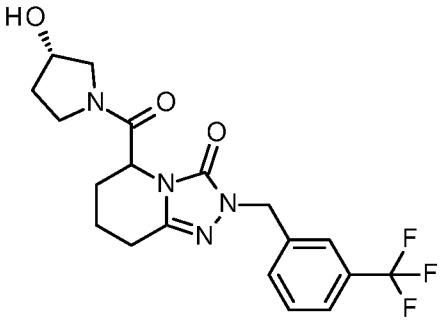
^{1}H–RMN (500 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,666 (2,27), 1,676 (2,26), 1,719 (3,03), 1,920 (1,91), 1,946 (3,45), 2,013 (2,68), 2,020 (2,73), 2,072 (11,94), 2,588 (2,90), 2,597 (5,00), 2,606 (2,91), 2,621 (1,59), 2,631 (2,38), 2,690 (0,66), 3,608 (2,01), 3,623 (2,15), 3,629 (2,19), 3,644 (1,80), 3,652 (1,89), 3,663 (1,89), 3,672 (1,75), 3,928 (2,17), 3,938 (2,46), 3,953 (0,71), 4,029 (3,39), 4,040 (3,81), 4,047 (4,10), 4,059 (2,67), 4,109 (1,41), 4,122 (1,81), 4,130 (1,69), 4,141 (1,49), 4,343 (1,52), 4,358 (2,55), 4,374 (1,66), 4,404 (0,44), 4,495 (3,28), 4,510 (4,92), 4,521 (7,10), 4,533 (5,97), 4,541 (4,89), 4,925 (15,15), 4,931 (16,00), 5,817 (8,02), 7,510 (3,60), 7,524 (5,29), 7,574 (2,93), 7,589 (5,35), 7,604 (3,34), 7,623 (9,33), 7,649 (6,87), 7,664 (4,72).

La configuración (5S) fue asignada sobre la base de la elucidación de la estructura cristalina para el Ejemplo 26, 108, 113, 157, 237, 358 y 454.

(5S)–5–[(3–Hidroxiazetidin–1–il)carbonil]–2–[3–(trifluorometil)bencil]–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona

Ejemplo 99

(5RS)–5–{[(3S)–3–Hidroxipirrolidin–1–il]carbonil}–2–[3–(trifluorometil)bencil]–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (enantiómero 1)



Ácido (5RS)–3–Oxo–2–[3–(trifluorometil)bencil]–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (enantiómero 1) (55,0 mg, 161 µmol) se cargó inicialmente en THF (2,0 ml) a temperatura ambiente. Posteriormente, hexafluorofosfato de 1–[bis(dimetilamino)metilen]–1H–[1,2,3]triazolo[4,5–b]piridin–1–io 3–óxido (79,7 mg, 209 µmol) y

trietilamina (67 µl, 480 µmol) se añadieron. Después de agitar durante 15 min, clorhidrato de (3S)–pirrolidin–3–ol (23,9 mg, 193 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se mezcló con agua y acetato de etilo. La fase orgánica se removió y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 10,9 mg (16% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,26 min; MS (ESIpos): m /z = 411 $[M+H]^+$

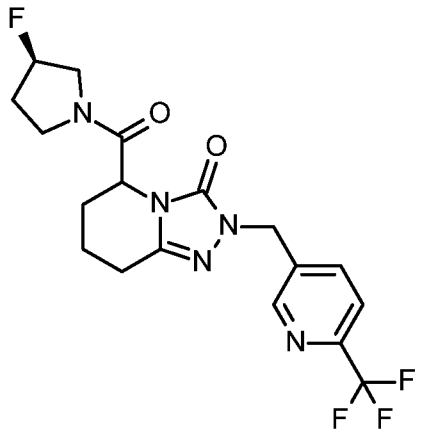
^{1}H–RMN (500 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,007 (2,44), 0,006 (1,71), 1,677 (1,35), 1,733 (2,92), 1,753 (2,40), 1,835 (0,67), 1,845 (0,79), 1,853 (1,67), 1,862 (2,30), 1,871 (1,79), 1,879 (2,36), 1,888 (1,98), 1,958 (1,81), 1,967 (2,10), 1,976 (2,36), 1,985 (2,86), 1,994 (2,94), 2,003 (2,57), 2,010 (2,04), 2,024 (2,04), 2,031 (2,30), 2,044 (1,74), 2,053 (1,72), 2,060 (1,78), 2,066 (1,45), 2,072 (2,04), 2,087 (0,58), 2,362 (0,62), 2,519 (2,96), 2,563 (1,74), 2,574 (0,72), 2,608 (3,40), 2,640 (1,92), 2,689 (0,42), 2,877 (0,45), 3,205 (1,08), 3,230 (1,45), 3,353 (1,74), 3,369 (2,56), 3,375 (2,51), 3,393 (2,14), 3,400 (1,78), 3,412 (0,69), 3,436 (0,87), 3,444 (0,78), 3,454 (1,01), 3,461 (1,82), 3,484 (1,52), 3,530 (0,41), 3,550 (1,21), 3,563 (2,45), 3,571 (2,19), 3,583 (1,63), 3,647 (1,29), 3,655 (1,90), 3,668 (1,25), 3,677 (1,47), 3,741 (0,57), 3,755 (0,87), 3,772 (0,49), 4,266 (2,09), 4,366 (2,09), 4,392 (0,46), 4,403 (0,66), 4,699 (1,20), 4,705 (1,32), 4,711 (1,42), 4,717 (1,14), 4,742 (1,79), 4,748 (2,20), 4,754 (1,94), 4,806 (0,98), 4,813 (1,09), 4,818 (1,14), 4,825 (0,90), 4,896 (0,42), 4,923 (16,00), 4,968 (1,22), 5,089 (1,29), 7,218 (0,52), 7,507 (2,86), 7,523 (4,44), 7,540 (0,69), 7,574 (3,29), 7,590 (6,42), 7,605 (3,61), 7,621 (6,90), 7,647 (6,52), 7,663 (4,44).

La configuración (5S) fue asignada sobre la base de la elucidación de la estructura cristalina para el Ejemplo 26, 108, 113, 157, 237, 358 y 454.

(5S)–5–{[(3S)–3–Hidroxipirrolidin–1–il]carbonil}–2–[3–(trifluorometil)bencil]–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona

Ejemplo 100

(5RS)–5–{[(3R)–3–Fluoropirrolidin–1–il]carbonil}–2–{[6–(trifluorometil)piridin–3–il]metil}–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (mezcla diastereomérica; 2 isómeros)



Ácido (5RS)–3–Oxo–2–{[6–(trifluorometil)piridin–3–il]metil}–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (racemato) (60,0 mg, 175 µmol) se cargó inicialmente en THF (2,0 ml) a temperatura ambiente. Posteriormente, hexafluorofosfato de 1–[bis(dimetilamino)metilen]–1H–[1,2,3]triazolo[4,5–b]piridin–1–io 3–óxido (86,6 mg, 228 µmol) y trietilamina (73 µl, 530 µmol) se añadieron. Después de agitar durante 15 min, clorhidrato de (3R)–3–fluoropirrolidina (26,4 mg, 210 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se mezcló con agua y acetato de etilo. La fase orgánica se removió y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 29,0 mg (40% de la teoría) del compuesto del título.

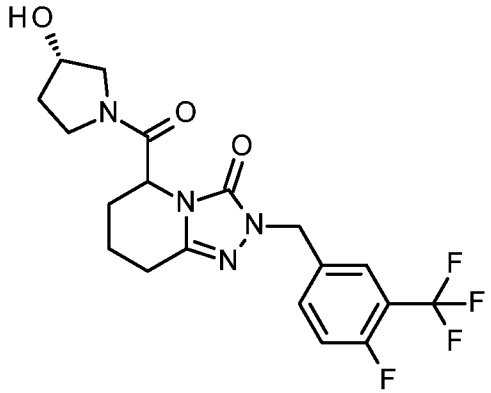
LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,21 min; MS (ESIpos): m /z = 414 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (0,59), –0,008 (5,76), 0,008 (4,91), 0,146 (0,59), 1,658 (0,69), 1,736 (1,64), 2,005 (1,91), 2,016 (1,59), 2,067 (1,00), 2,103 (1,54), 2,140 (1,08), 2,270 (0,80), 2,327 (0,74), 2,366 (0,49), 2,518 (3,66), 2,523 (2,83), 2,571 (1,61), 2,599 (1,44), 2,611 (2,42), 2,623 (1,49), 2,653 (0,91), 2,669 (1,07), 2,710

(0,54), 3,369 (0,81), 3,387 (0,58), 3,398 (0,81), 3,524 (1,13), 3,548 (0,97), 3,573 (0,86), 3,600 (1,61), 3,636 (1,07), 3,659 (1,08), 3,681 (1,00), 3,702 (0,56), 3,726 (0,56), 3,747 (1,08), 3,775 (0,80), 3,788 (0,80), 3,856 (1,07), 3,941 (0,74), 4,009 (0,41), 4,694 (0,52), 4,703 (0,64), 4,710 (0,68), 4,719 (0,54), 4,752 (0,69), 4,760 (0,78), 4,767 (0,88), 4,776 (0,66), 4,827 (0,61), 4,839 (1,02), 4,850 (0,58), 4,861 (0,59), 4,876 (0,80), 4,885 (0,61), 5,008 (10,07), 5,261 (0,76), 5,349 (0,49), 5,392 (0,78), 5,482 (0,47), 5,512 (0,41), 7,907 (9,08), 7,911 (16,00), 8,642 (5,57).

Ejemplo 101

(5RS)–2–[4–Fluoro–3–(trifluorometil)bencil]–5–{[(3S)–3–hidroxipirrolidin–1–il]carbonil}–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (mezcla diastereomérica; 2 isómeros)



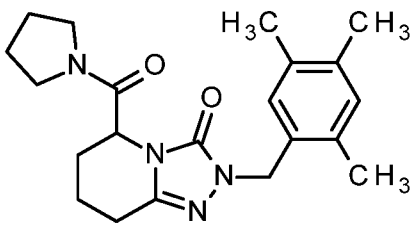
Ácido (5RS)–2–[4–Fluoro–3–(trifluorometil)bencil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (racemato) (90,0 mg, 250 µmol) se cargó inicialmente en THF (2,0 ml) a temperatura ambiente. Posteriormente, hexafluorofosfato de 1–[bis(dimetilamino)metilen]–1H–[1,2,3]triazolo[4,5–b]piridin–1–io 3–óxido (124 mg, 326 µmol) y trietilamina (100 µl, 750 µmol) se añadieron. Después de agitar durante 15 min, clorhidrato de (3S)–pirrolidin–3–ol (37,1 mg, 301 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se mezcló con agua y acetato de etilo. La fase orgánica se removió y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_18, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 34,0 mg (32% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,30 min; MS (ESIpos): m /z = 429 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (1,32), –0,008 (12,62), 0,008 (10,09), 0,146 (1,26), 1,676 (1,38), 1,730 (2,98), 1,741 (2,71), 1,826 (0,65), 1,849 (1,75), 1,859 (2,09), 1,871 (1,82), 1,881 (2,34), 1,961 (2,00), 1,971 (2,58), 1,984 (3,11), 1,995 (3,23), 2,005 (3,02), 2,017 (2,65), 2,037 (1,94), 2,056 (1,60), 2,065 (1,42), 2,328 (1,54), 2,366 (0,98), 2,524 (6,71), 2,569 (2,18), 2,603 (3,88), 2,644 (1,60), 2,670 (1,85), 2,710 (0,98), 3,197 (1,05), 3,228 (1,51), 3,338 (2,77), 3,371 (3,54), 3,390 (2,34), 3,426 (0,80), 3,457 (1,72), 3,478 (1,45), 3,545 (1,29), 3,568 (2,28), 3,583 (1,54), 3,639 (1,14), 3,650 (1,72), 3,677 (1,32), 3,706 (1,51), 3,734 (0,62), 3,753 (0,89), 4,266 (2,03), 4,361 (1,97), 4,690 (1,05), 4,698 (1,20), 4,705 (1,29), 4,713 (1,08), 4,742 (2,06), 4,798 (0,92), 4,813 (1,29), 4,821 (0,98), 4,903 (16,00), 4,965 (1,29), 5,074 (1,72), 7,478 (2,49), 7,500 (4,77), 7,526 (4,46), 7,562 (2,74), 7,575 (3,29), 7,671 (3,72), 7,690 (3,82).

Ejemplo 102

(5RS)–5–(Pirrolidin–1–ilcarbonil)–2–(2,4,5–trimetilbencil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (enantiómero 1)



Ácido (5RS)–3–Oxo–2–(2,4,5–trimetilbencil)–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (enantiómero 1) (93,0 mg, 295 µmol) se cargó inicialmente en THF (2,0 ml) a temperatura ambiente. Posteriormente,

hexafluorofosfato de 1–[bis(dimetilamino)metilen]–1H–[1,2,3]triazolo[4,5–b]piridin–1–io 3–óxido (146 mg, 383 µmol) y trietilamina (120 µl, 880 µmol) se añadieron. Después de agitar durante 15 min, pirrolidina (30 µl, 350 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas. La mezcla de reacción se mezcló con agua y acetato de etilo. La fase orgánica se removió y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 55,0 mg (51% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,59 min; MS (ESIpos): m /z = 369 $[M+H]^+$

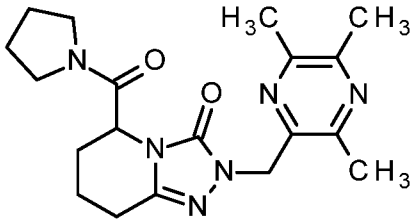
^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,008 (0,95), 0,008 (0,80), 1,661 (0,42), 1,673 (0,74), 1,687 (1,21), 1,697 (1,43), 1,710 (1,15), 1,754 (0,47), 1,772 (1,91), 1,790 (3,37), 1,807 (2,63), 1,823 (0,77), 1,892 (0,79), 1,909 (2,45), 1,926 (3,23), 1,942 (2,13), 1,961 (0,95), 1,974 (1,22), 1,985 (1,53), 1,996 (1,03), 2,010 (0,92), 2,020 (0,64), 2,026 (0,58), 2,036 (0,58), 2,046 (0,40), 2,140 (15,41), 2,144 (16,00), 2,205 (14,00), 2,457 (0,40), 2,473 (0,58), 2,523 (1,61), 2,560 (0,86), 2,571 (1,56), 2,583 (0,85), 2,613 (0,63), 3,224 (0,46), 3,240 (0,99), 3,253 (0,98), 3,270 (1,74), 3,287 (0,91), 3,321 (1,38), 3,340 (1,90), 3,352 (0,69), 3,357 (0,94), 3,369 (1,05), 3,387 (0,48), 3,433 (0,53), 3,450 (1,15), 3,458 (0,84), 3,468 (0,69), 3,475 (1,45), 3,492 (0,64), 3,591 (0,67), 3,608 (1,40), 3,616 (0,70), 3,625 (0,78), 3,633 (1,09), 3,649 (0,49), 4,684 (8,43), 4,716 (1,31), 4,725 (1,52), 4,731 (1,73), 4,740 (1,26), 6,890 (4,26), 6,914 (3,98).

La configuración (5S) fue asignada sobre la base de la elucidación de la estructura cristalina para el Ejemplo 26, 108, 113, 157, 237, 358 y 454.

(5S)–5–(Pirrolidin–1–ilcarbonil)–2–(2,4,5–trimetilbencil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona

Ejemplo 103

(5RS)–5–(Pirrolidin–1–ilcarbonil)–2–[(3,5,6–trimetilpirazin–2–il)metil]–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (racemato)



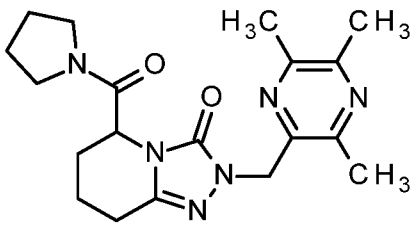
Ácido (5RS)–3–Oxo–2–[(3,5,6–trimetilpirazin–2–il)metil]–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (racemato) (90,0 mg, 90% de pureza, 255 µmol) se cargó inicialmente en DMF (1,9 ml) a temperatura ambiente. Posteriormente, hexafluorofosfato de 1–[bis(dimetilamino)metilen]–1H–[1,2,3]triazolo[4,5–b]piridin–1–io 3–óxido (126 mg, 332 µmol) y trietilamina (110 µl, 770 µmol) se añadieron. Después de agitar durante 15 min, pirrolidina (26 µl, 310 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Hexafluorofosfato de 1–[Bis(dimetilamino)metilen]–1H–[1,2,3]triazolo[4,5–b]piridin–1–io 3–óxido (97 mg, 255 µmol) y trietilamina (36 µl, 255 µmol) se añadieron otra vez y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se mezcló con agua y acetato de etilo. La fase orgánica se removió y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 57,0 mg (60% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 0,93 min; MS (ESIpos): m /z = 371 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,649 (0,46), 1,662 (0,81), 1,675 (1,31), 1,685 (1,56), 1,699 (1,24), 1,756 (0,44), 1,773 (1,80), 1,790 (3,21), 1,807 (2,55), 1,824 (0,78), 1,893 (0,77), 1,909 (2,39), 1,926 (3,22), 1,943 (2,22), 1,959 (1,07), 1,969 (1,22), 1,981 (1,37), 1,993 (0,94), 2,007 (0,89), 2,018 (0,64), 2,032 (0,58), 2,384 (14,92), 2,409 (15,08), 2,417 (16,00), 2,450 (0,52), 2,458 (0,45), 2,476 (1,25), 2,574 (0,48), 2,586 (0,61), 3,222 (0,45), 3,239 (0,92), 3,252 (0,96), 3,269 (1,63), 3,286 (0,80), 3,336 (1,71), 3,354 (0,89), 3,366 (0,96), 3,383 (0,44), 3,434 (0,50), 3,451 (1,10), 3,458 (0,82), 3,476 (1,38), 3,493 (0,63), 3,594 (0,64), 3,611 (1,35), 3,619 (0,70), 3,628 (0,78), 3,636 (1,06), 3,652 (0,47), 4,717 (1,21), 4,726 (1,43), 4,732 (1,62), 4,740 (1,19), 4,868 (9,21).

Ejemplo 104

(5RS)–5–(Pirrolidin–1–ilcarbonil)–2–[(3,5,6–trimetilpirazin–2–il)metil]–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (enantiómero 2)



(5RS)–5–(Pirrolidin–1–ilcarbonil)–2–[(3,5,6–trimetilpirazin–2–il)metil]–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (racemato) se separó por HPLC preparativa quiral [preparación de la muestra: 46 mg disuelto en 4 ml de etanol; volumen de inyección: 0,35 ml; columna: Daicel Chiralpak® AD–H 5 µm, 250 x 20 mm; eluyente: n–heptano/etanol: isocrático 60% etanol, tasa de flujo: 25 ml/min; temperatura 25 ºC; detección UV: 210 nm]. Después de la separación, se aislaron 19 mg de enantiómero 1, que se eluyó primero y 19 mg (92% de pureza) de enantiómero 2, que se eluyó más tarde.

Enantiómero 2:

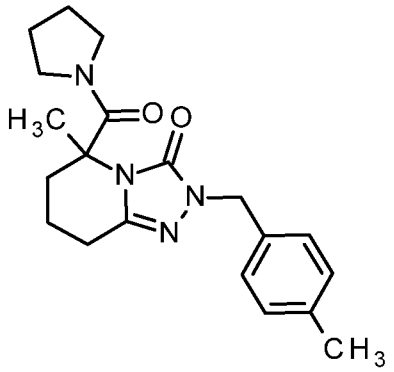
HPLC quiral analítica: R_t = 2,11 min, e.e. = 99% [columna: Daicel Chiralcel® AD–3 3µm 50 x 4,6 mm; eluyente: n–heptano/etanol 1:1; tasa de flujo: 1 ml/min; detección UV: 220 nm].

LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,56 min; MS (ESIpos): m /z = 371 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,63–1,68 (m, 2H), 1,79 (quin, 2H), 1,86 – 2,07 (m, 4H), 2,38 (s, 3H), 2,41 (d, 6H), 2,44 – 2,61 (m, 2H, parcialmente cubierto por señal de solvente), 3,14 – 3,29 (m, 1H), 3,33 – 3,39 (m, 1H), 3,41 – 3,52 (m, 1H), 3,57 – 3,67 (m, 1H), 4,73 (dd, 1H), 4,87 (s, 2H).

Ejemplo 105

5(RS)–5–Metil–2–(4–metilbencil)–5–(pirrolidin–1–ilcarbonil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (racemato)



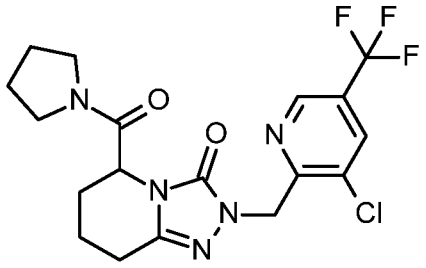
Ácido (5RS)–5–Metil–2–(4–metilbencil)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (racemato) (30,0 mg, 99,6 µmol) se cargó inicialmente en THF (1,0 ml) a temperatura ambiente. Posteriormente, hexafluorofosfato de 1–[bis(dimetilamino)metilen]–1H–[1,2,3]triazolo[4,5–b]piridin–1–io 3–óxido (49,2 mg, 129 µmol) y trietilamina (42 µl, 300 µmol) se añadieron. Después de agitar durante 15 min, pirrolidina (10 µl, 120 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se mezcló con agua y acetato de etilo. La fase orgánica se removió y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 19,4 mg (55% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,46 min; MS (ESIpos): m /z = 355 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,008 (0,46), 0,008 (0,45), 1,155 (0,41), 1,173 (0,84), 1,192 (0,44), 1,202 (0,85), 1,218 (0,84), 1,563 (11,36), 1,715 (1,01), 1,754 (0,66), 1,767 (0,63), 1,781 (0,47), 1,817 (1,45), 1,845 (1,15), 1,958 (0,59), 1,986 (0,75), 2,269 (11,71), 2,599 (0,63), 2,611 (0,73), 2,624 (1,11), 2,635 (1,32), 3,237 (0,41), 4,664 (1,34), 4,702 (2,54), 4,780 (2,48), 4,818 (1,34), 7,127 (16,00).

Ejemplo 106

(5RS)–2–{[3–cloro–5–(trifluorometil)piridin–2–il]metil}–5–(pirrolidin–1–ilcarbonil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (enantiómero 1)



(5RS)–2–{[3–cloro–5–(trifluorometil)piridin–2–il]metil}–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxilato de metilo (enantiómero 1) (80,0 mg, 205 µmol) se cargó inicialmente en THF (1,8 ml) a temperatura ambiente. Posteriormente, hexafluorofosfato de 1–[bis(dimetilamino)metilen]–1H–[1,2,3]triazolo[4,5–b]piridin–1–io 3–óxido (101 mg, 266 µmol) y trietilamina (86 µl, 610 µmol) se añadieron. Después de agitar durante 15 min, pirrolidina (21 µl, 250 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas. La mezcla de reacción se mezcló con agua y acetato de etilo. La fase orgánica se removió y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 4,20 mg (5% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,37 min; MS (ESIpos): m /z = 430 $[M+H]^+$

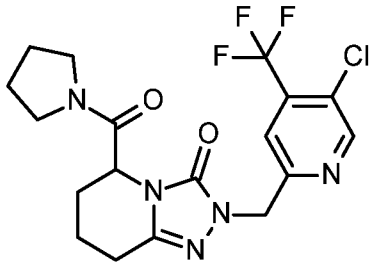
^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (1,19), –0,008 (10,74), 0,008 (9,06), 0,146 (1,10), 1,480 (0,71), 1,701 (6,28), 1,714 (8,22), 1,732 (5,79), 1,744 (2,92), 1,753 (2,52), 1,771 (8,44), 1,788 (14,81), 1,805 (11,31), 1,822 (3,31), 1,891 (3,54), 1,908 (10,25), 1,924 (12,95), 1,941 (8,27), 1,958 (3,80), 1,973 (2,70), 1,984 (4,77), 1,995 (4,33), 2,006 (3,23), 2,021 (3,54), 2,042 (3,23), 2,057 (2,92), 2,078 (1,41), 2,327 (2,43), 2,366 (1,81), 2,523 (8,75), 2,566 (4,15), 2,579 (7,65), 2,591 (3,93), 2,609 (1,81), 2,620 (2,70), 2,634 (1,24), 2,670 (2,70), 2,710 (1,77), 3,229 (2,12), 3,246 (4,33), 3,259 (4,51), 3,276 (8,18), 3,337 (8,75), 3,355 (4,33), 3,367 (4,60), 3,384 (2,08), 3,442 (2,34), 3,460 (4,99), 3,467 (3,62), 3,484 (6,32), 3,501 (2,74), 3,595 (2,87), 3,612 (5,88), 3,620 (3,05), 3,629 (3,49), 3,637 (4,69), 3,654 (2,12), 4,735 (5,44), 4,745 (6,32), 4,750 (7,25), 4,760 (5,35), 5,063 (4,82), 5,104 (16,00), 5,134 (15,43), 5,175 (4,64), 8,486 (10,96), 8,489 (11,27), 8,905 (11,09).

La configuración (5S) fue asignada sobre la base de la elucidación de la estructura cristalina para el Ejemplo 26, 108, 113, 157, 237, 358 y 454.

(5S)–2–{[3–cloro–5–(trifluorometil)piridin–2–il]metil}–5–(pirrolidin–1–ilcarbonil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona

Ejemplo 107

(5RS)–2–{[5–cloro–4–(trifluorometil)piridin–2–il]metil}–5–(pirrolidin–1–ilcarbonil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (enantiómero 1)



Ácido (5RS)–2–{[5–cloro–4–(trifluorometil)piridin–2–il]metil}–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (enantiómero 1) (100 mg, 265 µmol) se cargó inicialmente en THF (3,8 ml) a temperatura ambiente. Posteriormente, hexafluorofosfato de 1–[bis(dimetilamino)metilen]–1H–[1,2,3]triazolo[4,5–b]piridin–1–io 3–óxido (131 mg, 345 µmol) y trietilamina (110 µl, 800 µmol) se añadieron. Después de agitar durante 15 min, pirrolidina (27 µl, 320 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas. La mezcla de reacción se mezcló con agua y acetato de etilo. La fase orgánica se removió y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18},

10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 65,0 mg (57% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,79 min; MS (ESIpos): m /z = 430 $[M+H]^+$

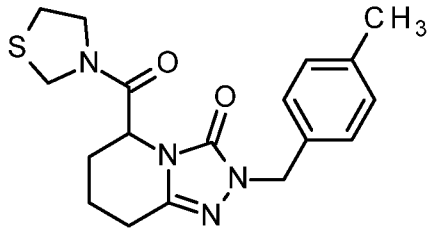
^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,008 (2,42), 0,008 (2,12), 1,711 (2,02), 1,724 (2,54), 1,735 (2,04), 1,755 (1,54), 1,772 (4,25), 1,789 (6,89), 1,806 (5,25), 1,823 (1,54), 1,891 (1,57), 1,908 (4,70), 1,925 (5,85), 1,942 (3,54), 1,959 (1,16), 2,005 (2,17), 2,016 (2,70), 2,026 (1,79), 2,043 (1,62), 2,052 (1,21), 2,067 (1,15), 2,328 (0,72), 2,366 (0,47), 2,560 (2,01), 2,575 (1,77), 2,590 (1,68), 2,602 (2,96), 2,614 (1,68), 2,632 (0,81), 2,643 (1,18), 2,670 (0,81), 2,690 (1,16), 2,710 (0,47), 2,731 (0,66), 2,890 (0,73), 3,229 (0,83), 3,246 (1,96), 3,258 (1,95), 3,275 (3,58), 3,293 (1,92), 3,335 (3,62), 3,353 (1,88), 3,365 (1,97), 3,383 (0,88), 3,441 (1,04), 3,458 (2,32), 3,465 (1,61), 3,482 (2,93), 3,500 (1,30), 3,593 (1,31), 3,609 (2,74), 3,626 (1,57), 3,634 (2,05), 3,650 (0,96), 4,755 (2,49), 4,764 (2,73), 4,770 (3,18), 4,779 (2,43), 4,992 (0,41), 5,034 (16,00), 5,076 (0,45), 7,719 (10,56), 8,902 (9,80).

La configuración (5S) fue asignada sobre la base de la elucidación de la estructura cristalina para el Ejemplo 26, 108, 113, 157, 237, 358 y 454.

(5S)–2–{[5–cloro–4–(trifluorometil)piridin–2–il]metil}–5–(pirrolidin–1–ilcarbonil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona

Ejemplo 108

(5RS)–2–(4–Metilbencil)–5–(1,3–tiazolidin–3–ilcarbonil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (enantiómero 1)



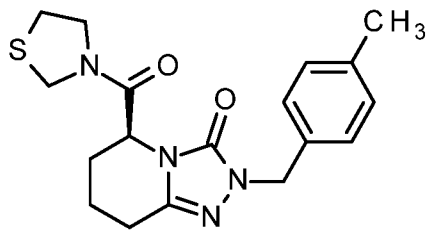
Ácido (5RS)–2–(4–Metilbencil)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (enantiómero 1) (75,0 mg, 261 µmol) se cargó inicialmente en DMF (3,1 ml) y diclorometano (1,5 ml) a temperatura ambiente. Posteriormente, hexafluorofosfato de 1–[bis(dimetilamino)metilen]–1H–benzotriazol–1–io 3–óxido (129 mg, 339 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (120 µl, 680 µmol) se añadieron. Después de agitar durante 15 min, clorhidrato de 1,3–tiazolidina (39,3 mg, 313 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 44,7 mg (48% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,76 min; MS (ESIpos): m /z = 359 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,008 (0,44), 1,647 (0,49), 1,721 (0,75), 1,731 (0,71), 1,952 (0,40), 1,978 (0,57), 1,987 (0,92), 2,039 (0,54), 2,049 (0,59), 2,059 (0,57), 2,272 (16,00), 2,567 (0,97), 2,576 (0,85), 2,588 (1,42), 2,600 (0,79), 2,630 (0,50), 2,999 (0,74), 3,015 (1,56), 3,031 (0,89), 3,128 (1,06), 3,144 (2,19), 3,159 (1,12), 3,624 (0,43), 3,639 (0,56), 3,688 (0,57), 3,768 (0,50), 3,779 (0,46), 3,794 (0,63), 3,941 (0,62), 3,955 (0,43), 3,968 (0,47), 4,367 (0,97), 4,392 (1,26), 4,551 (1,28), 4,577 (1,04), 4,609 (0,73), 4,632 (0,88), 4,749 (6,74), 4,801 (0,89), 4,824 (0,72), 4,845 (0,56), 4,854 (0,68), 4,860 (0,73), 4,868 (0,55), 4,928 (0,45), 4,942 (0,57), 7,101 (0,90), 7,108 (0,56), 7,123 (12,99), 7,125 (12,62), 7,147 (0,89).

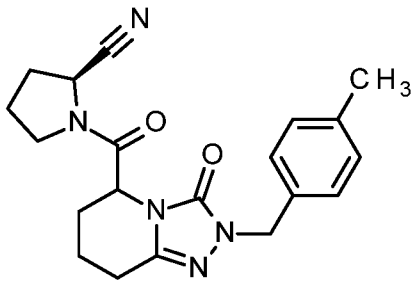
La configuración (5S) fue asignada sobre la base de la elucidación de la estructura cristalina para el Ejemplo 108.

(5S)–2–(4–Metilbencil)–5–(1,3–tiazolidin–3–ilcarbonil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona



Ejemplo 109

(2S)–1–{[(5RS)–2–(4–Metilbencil)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–il]carbonil}pirrolidin–2–carbonitrilo (enantiómero 1)



Ácido (5RS)–2–(4–Metilbencil)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (enantiómero 1) (75,0 mg, 261 µmol) se cargó inicialmente en DMF (3,1 ml) y diclorometano (1,5 ml) a temperatura ambiente. Posteriormente, hexafluorofosfato de 1–[bis(dimetilamino)metilen]–1H–benzotriazol–1–io 3–óxido (129 mg, 339 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (120 µl, 680 µmol) se añadieron. Después de agitar durante 15 min, clorhidrato de (2S)–pirrolidin–2–carbonitrilo (41,5 mg, 313 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 35,4 mg (36% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 1,02 min; MS (ESIpos): m /z = 366 $[M+H]^+$

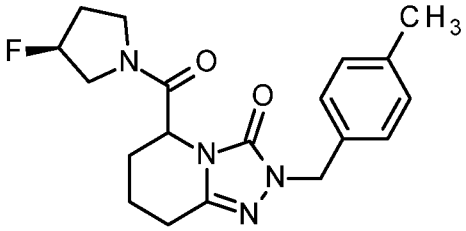
^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,008 (1,03), 0,008 (0,89), 1,654 (0,52), 1,769 (0,69), 2,027 (1,21), 2,042 (1,71), 2,062 (2,62), 2,078 (2,62), 2,094 (1,23), 2,104 (1,05), 2,115 (0,95), 2,136 (0,93), 2,149 (1,11), 2,159 (0,93), 2,175 (0,45), 2,185 (0,59), 2,204 (1,26), 2,224 (1,18), 2,236 (0,75), 2,244 (0,47), 2,256 (0,74), 2,273 (16,00), 2,327 (0,30), 2,366 (0,18), 2,558 (0,99), 2,569 (0,98), 2,583 (0,79), 2,603 (0,74), 2,616 (1,37), 2,627 (0,79), 2,646 (0,35), 2,658 (0,59), 2,669 (0,49), 2,709 (0,17), 3,672 (2,09), 3,688 (4,23), 3,705 (2,02), 4,749 (8,60), 4,793 (2,28), 4,803 (3,16), 4,813 (2,75), 4,824 (1,44), 7,099 (1,37), 7,120 (9,43), 7,127 (9,47), 7,148 (1,26).

La configuración (5S) fue asignada sobre la base de la elucidación de la estructura cristalina para el Ejemplo 26, 108, 113, 157, 237, 358 y 454.

(2S)–1–{[(5S)–2–(4–Metilbencil)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–il]carbonil}pirrolidin–2–carbonitrilo

Ejemplo 110

(5RS)–5–{[(3S)–3–Fluoropirrolidin–1–il]carbonil}–2–(4–metilbencil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (enantiómero 1)



Ácido (5RS)–2–(4–Metilbencil)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (enantiómero 1) (75,0 mg, 261 µmol) se cargó inicialmente en DMF (3,1 ml) y diclorometano (1,5 ml) a temperatura ambiente. Posteriormente, hexafluorofosfato de 1–[bis(dimetilamino)metilen]–1H–benzotriazol–1–io 3–óxido (129 mg, 339 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (120 µl, 680 µmol) se añadieron. Después de agitar durante 15 min, clorhidrato de (3S)–3–fluoropirrolidina (39,3 mg, 313 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 56,2 mg (60% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,29 min; MS (ESIpos): m /z = 359 $[M+H]^+$

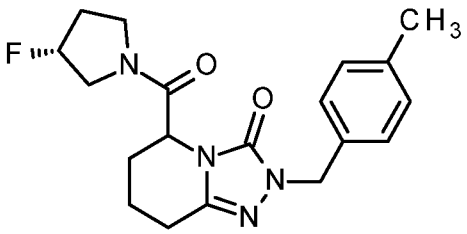
^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,008 (0,69), 0,008 (0,65), 1,692 (0,66), 1,706 (1,32), 1,719 (1,54), 1,737 (0,99), 1,750 (0,44), 1,993 (0,51), 2,004 (0,68), 2,017 (0,58), 2,059 (0,73), 2,073 (0,83), 2,085 (0,81), 2,108 (0,79), 2,122 (0,48), 2,133 (0,55), 2,237 (0,43), 2,272 (16,00), 2,522 (1,18), 2,562 (0,69), 2,585 (1,09), 2,590 (1,13), 2,632 (0,42), 3,287 (0,45), 3,633 (1,34), 3,652 (0,99), 3,662 (0,87), 3,679 (0,60), 3,695 (0,51), 3,720 (0,55), 3,740 (0,92), 3,768 (0,67), 3,776 (0,60), 3,784 (0,65), 3,854 (1,17), 4,665 (0,61), 4,674 (0,73), 4,681 (0,78), 4,690 (0,65), 4,698 (0,71), 4,722 (0,84), 4,737 (5,72), 4,746 (3,53), 4,788 (0,47), 5,258 (0,57), 5,381 (0,72), 5,388 (0,75), 5,510 (0,42), 7,102 (0,76), 7,119 (6,24), 7,124 (13,58), 7,146 (0,84).

La configuración (5S) fue asignada sobre la base de la elucidación de la estructura cristalina para el Ejemplo 26, 108, 113, 157, 237, 358 y 454.

(5S)–5–{[(3S)–3–Fluoropirrolidin–1–il]carbonil}–2–(4–metilbencil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona

Ejemplo 111

(5RS)–5–{[(3R)–3–Fluoropirrolidin–1–il]carbonil}–2–(4–metilbencil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (enantiómero 1)



Ácido (5RS)–2–(4–Metilbencil)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (enantiómero 1) (75,0 mg, 261 µmol) se cargó inicialmente en DMF (3,1 ml) y diclorometano (1,5 ml) a temperatura ambiente. Posteriormente, hexafluorofosfato de 1–[bis(dimetilamino)metilen]–1H–benzotriazol–1–io 3–óxido (129 mg, 339 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (120 µl, 680 µmol) se añadieron. Después de agitar durante 15 min, clorhidrato de (3R)–3–fluoropirrolidina (39,3 mg, 313 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 59,0 mg (63% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 0,98 min; MS (ESIpos): m /z = 359 $[M+H]^+$

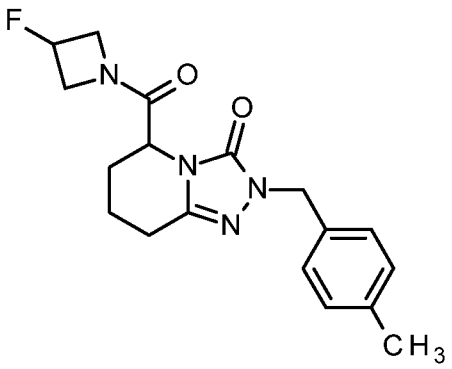
^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 0,008 (1,25), 1,715 (0,81), 1,979 (1,46), 2,021 (0,58), 2,103 (0,66), 2,135 (0,56), 2,272 (16,00), 2,573 (1,00), 2,585 (1,71), 2,598 (0,96), 2,627 (0,61), 3,359 (0,62), 3,378 (0,56), 3,388 (0,41), 3,503 (0,60), 3,522 (1,39), 3,548 (1,10), 3,569 (0,77), 3,593 (1,76), 3,920 (0,42), 3,942 (1,16), 3,965 (0,46), 4,004 (0,46), 4,746 (7,68), 4,787 (0,75), 4,801 (1,00), 4,811 (0,63), 4,825 (0,70), 4,841 (0,86), 4,850 (0,67), 5,270 (0,57), 5,347 (0,55), 5,398 (0,56), 5,478 (0,52), 7,103 (0,74), 7,125 (14,98), 7,145 (0,79).

La configuración (5S) fue asignada sobre la base de la elucidación de la estructura cristalina para el Ejemplo 26, 108, 113, 157, 237, 358 y 454.

(5S)–5–{[(3R)–3–Fluoropirrolidin–1–il]carbonil}–2–(4–metilbencil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona

Ejemplo 112

(5RS)–5–[(3–Fluoroazetidin–1–il)carbonil]–2–(4–metilbencil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (racemato)



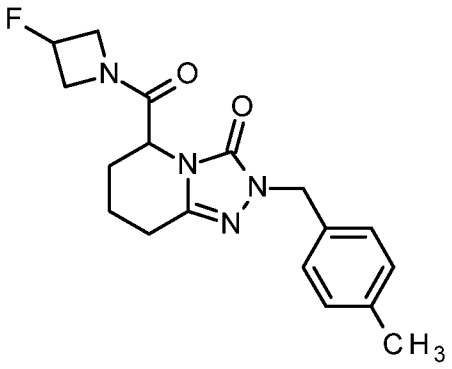
Ácido (5RS)–2–(4–Metilbencil)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (racemato) (100 mg, 94% de pureza, 326 µmol) se cargó inicialmente junto con clorhidrato de 3–fluoroazetidina (43,6 mg, 391 µmol) en piridina/DMF (5/1) (2,0 ml) a temperatura ambiente. Posteriormente, hexafluorofosfato de O–(7–azabenzotriazol–1–il)–N,N,N′,N′–tetrametiluronio (161 mg, 423 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 90,8 mg (80% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,69 min; MS (ESIpos): m /z = 345 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,706 (1,68), 1,917 (0,50), 1,930 (0,68), 1,940 (0,74), 2,004 (0,68), 2,017 (0,66), 2,039 (0,48), 2,270 (16,00), 2,522 (1,08), 2,561 (1,51), 2,575 (1,97), 2,588 (0,99), 2,616 (0,62), 3,924 (0,50), 3,953 (0,54), 3,984 (0,49), 4,220 (0,45), 4,235 (0,44), 4,251 (0,59), 4,263 (0,46), 4,277 (0,45), 4,286 (0,50), 4,319 (0,49), 4,515 (1,27), 4,528 (1,95), 4,541 (1,28), 4,745 (6,20), 5,753 (0,52), 7,104 (0,55), 7,125 (15,04), 7,145 (0,54).

Ejemplo 113

(5RS)–5–[(3–Fluoroazetidin–1–il)carbonil]–2–(4–metilbencil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (enantiómero 2)



(5RS)–5–[(3–Fluoroazetidin–1–il)carbonil]–2–(4–metilbencil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (racemato) se separó por HPLC preparativa quiral [preparación de la muestra: 69 mg disuelto en 4 ml de etanol y 4 ml de acetonitrilo; volumen de inyección: 0,5 ml; columna: Daicel Chiralcel® IA–H 5 µm, 250 x 20 mm; eluyente: n–heptano/etanol 50:50; tasa de flujo: 15 ml/min; temperatura 30 °C; detección UV: 210 nm]. Después de la separación, se aislaron 32,3 mg de enantiómero 1, que se eluyó primero y 32,7 mg de enantiómero 2, que se eluyó más tarde.

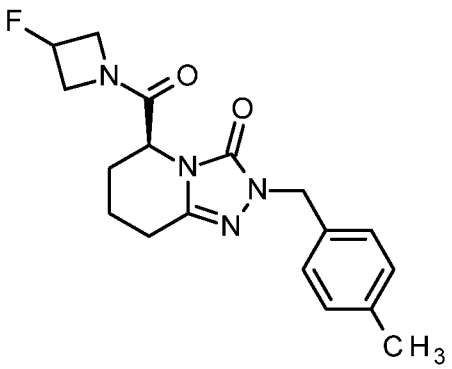
HPLC quiral analítica: R_t = 2,53 min, d. e. = 100% [columna: Daicel Chiralcel® IA–3 50 x 4,6 mm; eluyente: n–heptano/etanol 50:50; tasa de flujo: 1 ml/min; detección UV: 220 nm].

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,25 min; MS (ESIpos): m /z = 345 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,702 (1,92), 1,940 (0,86), 2,005 (0,77), 2,017 (0,75), 2,270 (15,01), 2,561 (1,75), 2,575 (2,00), 2,588 (1,08), 2,616 (0,66), 3,921 (0,57), 3,952 (0,62), 3,985 (0,55), 4,219 (0,51), 4,233 (0,50), 4,250 (0,64), 4,286 (0,57), 4,319 (0,52), 4,516 (1,38), 4,528 (2,10), 4,541 (1,39), 4,709 (0,41), 4,745 (6,36), 7,125 (16,00).

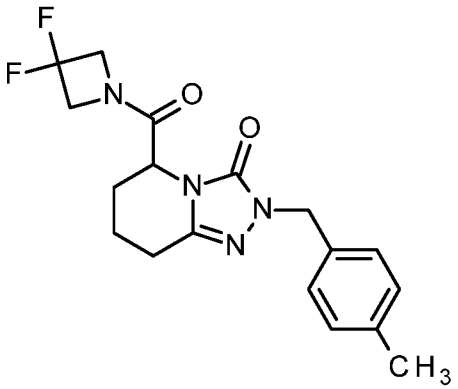
La configuración (5S) fue asignada sobre la base de la elucidación de la estructura cristalina para el Ejemplo 113.

(5S)–5–[(3–Fluoroazetidin–1–il)carbonil]–2–(4–metilbencil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona



Ejemplo 114

(5RS)–5–[(3,3–Difluoroazetidin–1–il)carbonil]–2–(4–metilbencil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (racemato)



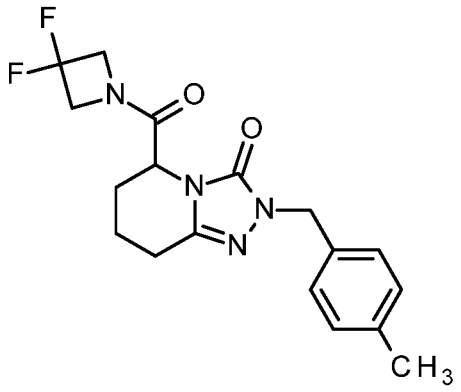
Ácido (5RS)–2–(4–Metilbencil)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (racemato) (150 mg, 522 µmol) se cargó inicialmente junto con clorhidrato de 3,3–difluoroazetidina (71,0 mg, 548 µmol) en piridina/DMF (5/1) (2,0 ml) a temperatura ambiente. Posteriormente, hexafluorofosfato de O–(7–azabenzotriazol–1–il)–N,N,N′,N′–tetrametiluronio (218 mg, 574 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_18, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 118 mg (62% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,42 min; MS (ESIpos): m /z = 363 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,008 (1,26), 0,008 (1,16), 1,697 (0,97), 1,712 (1,59), 1,726 (1,11), 1,959 (0,43), 1,970 (0,74), 1,983 (0,68), 2,029 (0,64), 2,045 (0,67), 2,063 (0,52), 2,271 (12,02), 2,574 (0,83), 2,583 (1,39), 2,598 (0,66), 2,625 (0,40), 4,355 (0,69), 4,384 (0,70), 4,416 (0,41), 4,568 (1,00), 4,583 (1,49), 4,595 (0,96), 4,712 (0,53), 4,752 (5,61), 4,843 (0,47), 7,105 (0,42), 7,127 (16,00), 7,149 (0,40).

Ejemplo 115

(5RS)–5–[(3,3–Difluoroazetidin–1–il)carbonil]–2–(4–metilbencil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (enantiómero 2)



(5RS)–5–[(3,3–Difluoroazetidin–1–il)carbonil]–2–(4–metilbencil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (racemato) se separó por HPLC preparativa quiral [preparación de la muestra: 105 mg disuelto en 5 ml de etanol y 5 ml de acetonitrilo; volumen de inyección: 0,5 ml; columna: Daicel Chiralpak® IB 5 µm, 250 x 20 mm; eluyente: n–heptano/etanol 50:50; tasa de flujo: 15 ml/min; temperatura 40 °C; detección UV: 210 nm]. Después de la separación, se aislaron 53,3 mg de enantiómero 1, que se eluyó primero y 53,2 mg de enantiómero 2, que se eluyó más tarde.

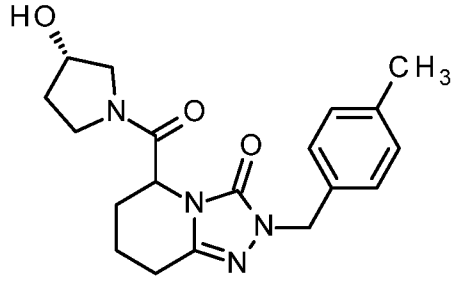
HPLC quiral analítica: R_t = 3,04 min, d. e. = 99% [columna: Daicel Chiraltek® IB–3 50 x 4,6 mm; eluyente: i–hexano/etanol 50:50; tasa de flujo: 1 ml/min; detección UV: 220 nm].

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,39 min; MS (ESIpos): m /z = 363 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,008 (0,65), 0,008 (0,71), 1,697 (1,02), 1,711 (1,66), 1,725 (1,18), 1,742 (0,44), 1,958 (0,42), 1,970 (0,78), 1,982 (0,72), 2,028 (0,68), 2,045 (0,73), 2,062 (0,54), 2,271 (11,98), 2,597 (0,69), 4,355 (0,74), 4,384 (0,75), 4,414 (0,42), 4,567 (0,98), 4,582 (1,51), 4,595 (0,97), 4,712 (0,53), 4,752 (5,92), 4,841 (0,48), 4,872 (0,41), 7,127 (16,00), 7,149 (0,43).

Ejemplo 116

(5RS)–5–{[(3S)–3–Hidroxipirrolidin–1–il]carbonil}–2–(4–metilbencil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (enantiómero 1)



Ácido (5RS)–2–(4–Metilbencil)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (enantiómero 1) (75,0 mg, 261 µmol) se cargó inicialmente en DMF (3,1 ml) y diclorometano (1,5 ml) a temperatura ambiente. Posteriormente, hexafluorofosfato de 1–[bis(dimetilamino)metilen]–1H–benzotriazol–1–io 3–óxido (129 mg, 339 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (120 µl, 680 µmol) se añadieron. Después de agitar durante 15 min, clorhidrato de (3S)–pirrolidin–3–ol (38,7 mg, 313 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 54,0 mg (58% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 0,86 min; MS (ESIpos): m /z = 357 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,008 (0,41), 1,705 (1,37), 1,716 (1,38), 1,730 (1,13), 1,752 (0,63), 1,763 (0,58), 1,773 (0,48), 1,782 (0,43), 1,847 (0,72), 1,858 (0,82), 1,869 (0,69), 1,879 (0,90), 1,890 (0,66), 1,903 (0,57), 1,948 (0,77), 1,982 (0,83), 2,000 (1,05), 2,011 (0,90), 2,025 (0,93), 2,035 (0,75), 2,043 (0,63), 2,051 (0,61), 2,061 (0,41), 2,271 (16,00), 2,467 (0,41), 2,524 (1,22), 2,571 (0,77), 2,583 (1,42), 2,594 (0,75), 2,625 (0,59), 3,294 (2,42), 3,304 (3,08), 3,315 (14,88), 3,337 (1,33), 3,356 (0,54), 3,368 (0,86), 3,431 (0,43), 3,439 (0,46), 3,452 (0,54), 3,460 (0,69), 3,560 (0,52), 3,641 (0,79), 3,653 (1,21), 3,669 (0,82), 3,680 (0,94), 4,259 (0,66), 4,267 (0,63), 4,363 (0,76), 4,664 (0,74), 4,672 (0,85), 4,679 (0,94), 4,688 (0,77), 4,695 (0,44), 4,707 (0,69), 4,716 (0,77), 4,722 (0,98), 4,734

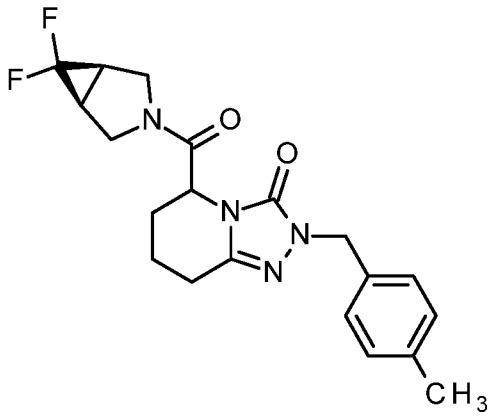
(3,46), 4,743 (4,98), 4,782 (0,43), 4,956 (1,20), 4,964 (1,17), 5,074 (1,13), 5,082 (1,11), 7,096 (0,75), 7,102 (0,81), 7,118 (7,66), 7,123 (13,54), 7,144 (0,90).

La configuración (5S) fue asignada sobre la base de la elucidación de la estructura cristalina para el Ejemplo 26, 108, 113, 157, 237, 358 y 454.

(5S)–5–{[(3S)–3–Hidroxipirrolidin–1–il]carbonil}–2–(4–metilbencil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona

Ejemplo 117

(5RS)–5–{[(cis)–6,6–Difluoro–3–azabiciclo[3,1,0]hex–3–il]carbonil}–2–(4–metilbencil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (racemato)



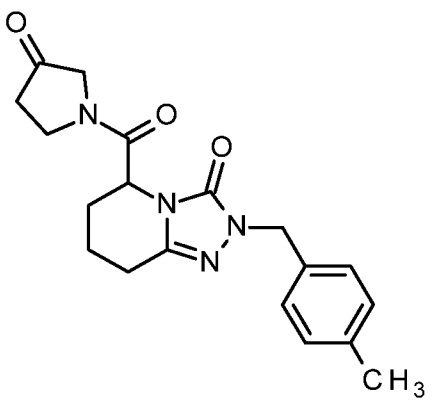
Ácido (5RS)–2–(4–Metilbencil)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (racemato) (150 mg, 522 µmol) se cargó inicialmente junto con (cis)–6,6–difluoro–3–azabiciclo[3,1,0]hexano (65,3 mg, 548 µmol) en piridina/DMF (5/1) (2,0 ml) a temperatura ambiente. Posteriormente, hexafluorofosfato de O–(7–azabenzotriazol–1–il)–N,N,N′,N′–tetrametiluronio (218 mg, 574 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_18, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 86,7 mg (43% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,48 min; MS (ESIpos): m /z = 389 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,008 (2,15), 0,008 (2,10), 1,697 (0,91), 1,707 (0,84), 1,743 (0,61), 1,980 (0,75), 2,048 (0,40), 2,270 (16,00), 2,327 (0,68), 2,518 (3,43), 2,523 (2,64), 2,563 (1,71), 2,573 (1,66), 2,585 (1,19), 2,602 (0,89), 2,617 (0,68), 2,670 (1,12), 2,709 (0,96), 3,609 (0,51), 3,641 (0,49), 3,651 (0,61), 3,705 (1,31), 3,736 (0,63), 3,773 (0,93), 3,804 (0,68), 3,893 (0,70), 3,921 (1,33), 3,934 (0,58), 3,944 (0,65), 3,957 (0,54), 4,016 (0,82), 4,044 (0,58), 4,668 (0,70), 4,678 (0,89), 4,684 (1,14), 4,694 (0,72), 4,722 (2,45), 4,737 (4,13), 4,741 (4,41), 4,779 (0,58), 7,095 (1,24), 7,117 (10,56), 7,122 (9,65), 7,144 (1,17).

Ejemplo 118

(5RS)–2–(4–Metilbencil)–5–[(3–oxopirrolidin–1–il)carbonil]–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (racemato)



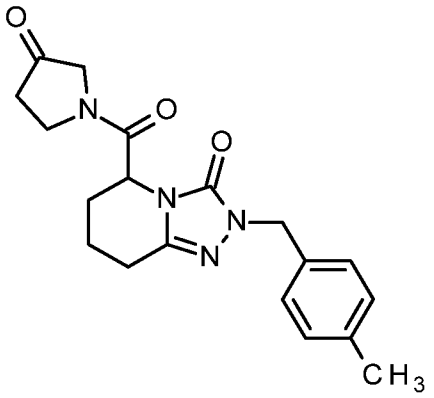
(5RS)–2–(4–Metilbencil)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (racemato) (150 mg, 94% de pureza, 489 µmol) se cargó inicialmente junto con clorhidrato de pirrolidin–3–ona (71,3 mg, 586 µmol) en THF (3,0 ml) a temperatura ambiente. Posteriormente, trietilamina (200 µl, 1,5 mmol) y hexafluorofosfato de O–(7–azabenzotriazol–1–il)–N,N,N′,N′–tetrametiluronio (242 mg, 635 µmol) se añadieron y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se extrajo con piridina (2,5 ml) y DMF (500 µl). Después de la adición de (242 mg, 635 µmol) y clorhidrato de pirrolidin–3–ona (71,3 mg, 586 µmol), la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se mezcló con agua y acetato de etilo y se acidificó ligeramente con ácido cítrico al 10%. La fase orgánica se removió y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_18, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 80,7 mg (47% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 1,68 min; MS (ESIpos): m /z = 355 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,689 (0,93), 1,705 (1,02), 2,006 (1,17), 2,020 (1,11), 2,050 (0,88), 2,062 (0,79), 2,072 (0,66), 2,272 (16,00), 2,559 (1,50), 2,579 (2,25), 2,599 (1,83), 2,634 (0,49), 2,675 (0,58), 2,694 (0,65), 2,709 (0,82), 2,726 (0,46), 3,659 (0,71), 3,677 (0,70), 3,710 (1,38), 3,744 (1,37), 3,774 (0,70), 3,794 (0,74), 3,942 (0,40), 3,961 (0,45), 4,009 (0,77), 4,054 (1,67), 4,072 (0,42), 4,127 (1,60), 4,171 (0,71), 4,687 (0,61), 4,699 (1,26), 4,711 (0,76), 4,750 (5,78), 4,927 (0,75), 4,938 (0,44), 7,101 (0,97), 7,123 (13,94), 7,148 (0,87).

Ejemplo 119

(5RS)–2–(4–Metilbencil)–5–[(3–oxopirrolidin–1–il)carbonil]–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (enantiómero 2)



(5RS)–2–(4–Metilbencil)–5–[(3–oxopirrolidin–1–il)carbonil]–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (racemato) se separó por HPLC preparativa quiral [preparación de la muestra: 71 mg disuelto en 6 ml de etanol; volumen de inyección: 0,5 ml; columna: Daicel Chiralpak® IC 5 µm, 250 x 20 mm; eluyente: etanol 100%; tasa de flujo: 15 ml/min; temperatura 25 °C; detección UV: 210 nm]. Después de la separación, se aislaron 21,8 mg de enantiómero 1, que se eluyó primero y 20,5 mg de enantiómero 2, que se eluyó más tarde.

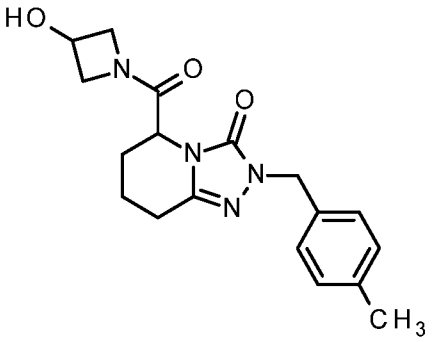
HPLC quiral analítica: R_t = 2,23 min, d. e. = 99% [columna: Daicel Chiralpak® IC 50 x 4,6 mm; eluyente: etanol 100%; tasa de flujo: 1 ml/min; detección UV: 220 nm].

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,20 min; MS (ESIpos): m /z = 355 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,234 (0,45), 1,652 (0,44), 1,666 (0,63), 1,690 (1,15), 1,704 (1,26), 1,719 (1,03), 1,994 (0,81), 2,007 (1,49), 2,022 (1,37), 2,038 (0,99), 2,051 (1,09), 2,063 (0,98), 2,272 (16,00), 2,579 (2,68), 2,599 (2,22), 2,634 (0,56), 2,677 (0,55), 2,696 (0,79), 2,709 (0,88), 2,726 (0,50), 3,649 (0,48), 3,660 (0,84), 3,678 (0,82), 3,699 (0,51), 3,710 (1,60), 3,744 (1,61), 3,755 (0,54), 3,775 (0,85), 3,785 (0,45), 3,794 (0,86), 3,805 (0,51), 3,942 (0,45), 3,960 (0,52), 4,010 (0,86), 4,055 (1,96), 4,072 (0,56), 4,090 (0,43), 4,127 (1,81), 4,172 (0,85), 4,687 (0,72), 4,699 (1,44), 4,711 (0,88), 4,750 (6,83), 4,914 (0,54), 4,927 (0,90), 4,938 (0,57), 7,102 (0,98), 7,109 (0,75), 7,124 (14,74), 7,147 (0,92).

Ejemplo 120

(5RS)–5–[(3–Hidroxiazetidin–1–il)carbonil]–2–(4–metilbencil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (racemato)



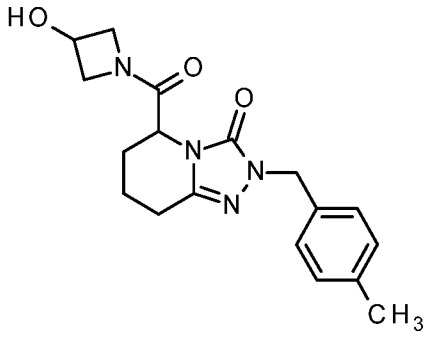
Ácido (5RS)–2–(4–Metilbencil)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (racemato) (150 mg, 522 µmol) se cargó inicialmente junto con clorhidrato de azetidin–3–ol (60,1 mg, 548 µmol) en DMF (1,7 ml) y piridina (330 µl) a temperatura ambiente. Posteriormente, hexafluorofosfato de O–(7–azabenzotriazol–1–il)–N,N,N′,N′–tetrametiluronio (218 mg, 574 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 143 mg (80% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,62 min; MS (ESIpos): m /z = 343 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,008 (0,91), 0,008 (0,71), 1,696 (1,30), 1,706 (1,24), 1,889 (0,47), 1,902 (0,46), 1,913 (0,67), 1,925 (1,00), 1,967 (0,52), 1,980 (0,70), 1,992 (0,73), 2,001 (0,62), 2,270 (16,00), 2,522 (1,16), 2,570 (1,78), 2,582 (0,90), 2,612 (0,63), 3,598 (0,60), 3,617 (0,66), 3,624 (0,70), 3,636 (0,52), 3,648 (0,55), 3,661 (0,60), 3,673 (0,54), 3,917 (0,67), 3,928 (0,77), 4,018 (0,89), 4,032 (1,30), 4,042 (1,18), 4,056 (1,06), 4,103 (0,45), 4,118 (0,53), 4,129 (0,47), 4,144 (0,44), 4,328 (0,49), 4,348 (0,81), 4,368 (0,51), 4,481 (1,32), 4,495 (2,40), 4,504 (2,75), 4,518 (1,96), 4,740 (5,20), 4,745 (4,96), 5,800 (0,90), 7,103 (0,67), 7,123 (13,53), 7,143 (0,69).

Ejemplo 121

(5RS)–5–[(3–Hidroxiazetidin–1–il)carbonil]–2–(4–metilbencil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (enantiómero 2)



(5RS)–5–[(3–Hidroxiazetidin–1–il)carbonil]–2–(4–metilbencil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (racemato) se separó por SFC preparativa quiral [preparación de la muestra: 115 mg disuelto en 15 ml de metanol. Injection volume: 0,5 ml; columna: Daicel Chiralpak® AD 5 µm, 250 x 20 mm; eluyente: CO_2/metanol 80:20; tasa de flujo: 80 ml/min; temperatura 40 °C; detección UV: 210 nm]. Después de la separación, se aislaron 57,4 mg de enantiómero 1, que se eluyó primero y 46,4 mg de enantiómero 2, que se eluyó más tarde.

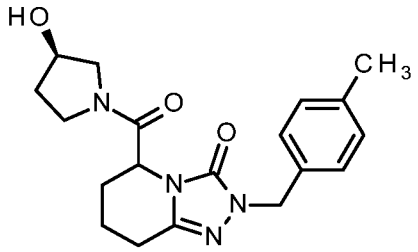
HPLC quiral analítica (SFC): R_t = 2,0 min, d. e. = 99% [columna: Daicel Chiralcel® AD 50 x 4,6 mm; eluyente: CO_2/metanol 80:20; tasa de flujo: 3 ml/min; detección UV: 220 nm].

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,06 min; MS (ESIpos): m /z = 343 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,696 (1,41), 1,706 (1,35), 1,889 (0,50), 1,901 (0,50), 1,913 (0,71), 1,925 (1,07), 1,980 (0,74), 1,992 (0,78), 2,002 (0,68), 2,270 (16,00), 2,522 (1,52), 2,570 (1,94), 2,583 (1,02), 2,599 (0,46), 2,612 (0,69), 3,598 (0,65), 3,616 (0,70), 3,624 (0,74), 3,634 (0,56), 3,647 (0,59), 3,660 (0,63), 3,673 (0,57), 3,917 (0,71), 3,928 (0,83), 4,018 (0,95), 4,032 (1,37), 4,042 (1,26), 4,056 (1,11), 4,103 (0,46), 4,118 (0,56), 4,129 (0,51), 4,144 (0,49), 4,328 (0,51), 4,348 (0,85), 4,368 (0,55), 4,496 (2,50), 4,504 (3,04), 4,518 (2,20), 4,740 (5,50), 4,745 (5,33), 5,801 (3,34), 7,103 (0,68), 7,123 (13,86).

Ejemplo 122

(5RS)–5–{[(3R)–3–Hidroxipirrolidin–1–il]carbonil}–2–(4–metilbencil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (enantiómero 1)



(5RS)–2–(4–Metilbencil)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (enantiómero 1) (75,0 mg, 261 µmol) se cargó inicialmente en DMF (3,1 ml) y diclorometano (1,5 ml) a temperatura ambiente. Posteriormente, hexafluorofosfato de 1–[bis(dimetilamino)metilen]–1H–benzotriazol–1–io 3–óxido (129 mg, 339 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (91 µl, 520 µmol) se añadieron. Después de agitar durante 15 min, clorhidrato de (3R)–pirrolidin–3–ol (38,7 mg, 313 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 58,1 mg (62% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 0,86 min; MS (ESIpos): m /z = 357 $[M+H]^+$

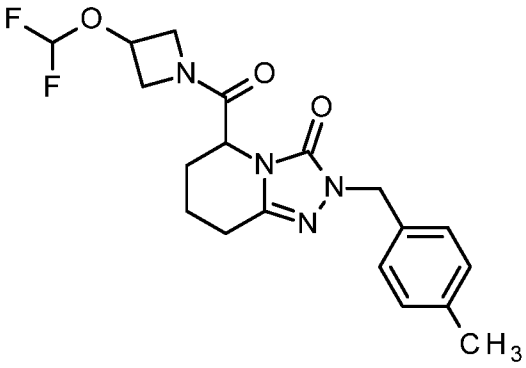
^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,008 (0,58), 0,008 (0,62), 1,649 (0,52), 1,662 (0,50), 1,675 (0,55), 1,689 (0,69), 1,701 (0,85), 1,714 (1,02), 1,721 (1,03), 1,730 (0,92), 1,743 (0,71), 1,754 (0,61), 1,762 (0,56), 1,848 (0,52), 1,859 (0,74), 1,870 (0,56), 1,880 (0,78), 1,891 (0,73), 1,902 (0,55), 1,940 (0,57), 1,971 (1,66), 1,977 (1,57), 1,996 (0,91), 2,003 (0,74), 2,010 (0,72), 2,017 (0,69), 2,027 (0,62), 2,037 (0,43), 2,045 (0,47), 2,052 (0,40), 2,272 (16,00), 2,478 (0,56), 2,518 (1,68), 2,557 (0,61), 2,569 (0,78), 2,582 (1,40), 2,593 (0,73), 2,624 (0,54), 3,199 (0,79), 3,230 (1,12), 3,361 (1,13), 3,372 (1,78), 3,390 (1,59), 3,413 (0,60), 3,454 (0,53), 3,481 (0,81), 3,544 (0,72), 3,560 (1,02), 3,568 (1,26), 3,584 (0,76), 3,595 (0,51), 3,735 (0,41), 3,755 (0,62), 4,264 (0,76), 4,358 (0,65), 4,699 (0,78), 4,708 (0,78), 4,714 (0,96), 4,723 (0,76), 4,741 (4,48), 4,746 (5,17), 4,770 (0,77), 4,779 (0,99), 4,786 (1,01), 4,794 (0,71), 4,956 (0,76), 5,077 (0,89), 5,085 (0,87), 7,102 (0,70), 7,124 (15,25), 7,145 (0,84).

La configuración (5S) fue asignada sobre la base de la elucidación de la estructura cristalina para el Ejemplo 26, 108, 113, 157, 237, 358 y 454.

(5S)–5–{[(3R)–3–Hidroxipirrolidin–1–il]carbonil}–2–(4–metilbencil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona

Ejemplo 123

(5RS)–5–{[3–(Difluorometoxi)azetidin–1–il]carbonil}–2–(4–metilbencil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (racemato)



Ácido (5RS)–2–(4–Metilbencil)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (racemato) (150 mg, 522 µmol) se cargó inicialmente junto con 3–(difluorometoxi)azetidina (67,5 mg, 548 µmol) en piridina/DMF (5/1) (3,0 ml) a temperatura ambiente. Posteriormente, hexafluorofosfato de O–(7–azabenzotriazol–1–il)–N,N,N′,N′–tetrametiluronio (218 mg, 574 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10

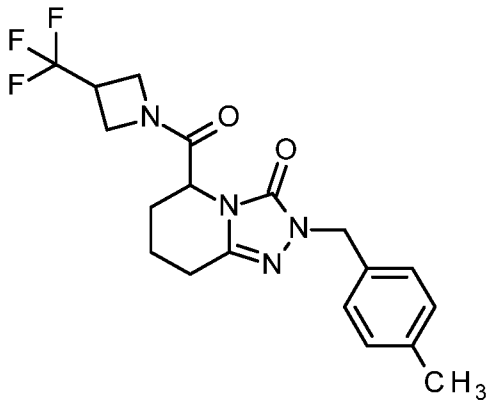
µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 27,3 mg (13% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 1,06 min; MS (ESIpos): m /z = 393 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 0,008 (0,44), 1,701 (1,79), 1,714 (1,40), 1,941 (0,73), 2,003 (0,73), 2,017 (0,62), 2,271 (16,00), 2,327 (0,48), 2,366 (0,48), 2,518 (2,87), 2,559 (1,81), 2,573 (1,95), 2,587 (0,96), 2,602 (0,45), 2,615 (0,71), 2,670 (0,52), 2,710 (0,51), 3,701 (1,17), 3,840 (0,45), 3,858 (0,92), 3,867 (0,93), 3,885 (0,56), 3,895 (0,52), 4,175 (0,85), 4,189 (0,83), 4,201 (0,93), 4,253 (0,42), 4,271 (0,51), 4,281 (0,47), 4,300 (0,73), 4,327 (0,54), 4,336 (0,52), 4,530 (1,75), 4,553 (0,42), 4,651 (0,41), 4,669 (0,55), 4,691 (0,42), 4,746 (6,96), 4,774 (0,68), 5,004 (0,62), 5,050 (0,56), 6,587 (0,54), 6,600 (0,58), 6,773 (1,10), 6,786 (1,21), 6,960 (0,54), 6,972 (0,58), 7,105 (0,65), 7,126 (14,23).

Ejemplo 124

(5RS)–2–(4–Metilbencil)–5–{[3–(trifluorometil)azetidin–1–il]carbonil}–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (racemato)



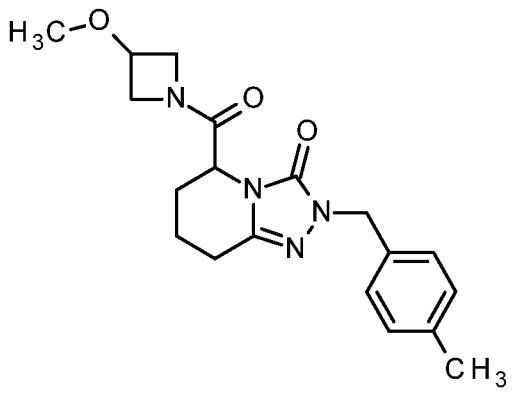
Ácido (5RS)–2–(4–Metilbencil)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (racemato) (150 mg, 522 µmol) se cargó inicialmente junto con clorhidrato de 3–(trifluorometil)azetidina (92,8 mg, 574 µmol) en piridina/DMF (5/1) (3,0 ml) a temperatura ambiente. Posteriormente, hexafluorofosfato de O–(7–azabenzotriazol–1–il)–N,N,N′,N′–tetrametiluronio (208 mg, 548 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_18, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 139 mg (68% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 1,12 min; MS (ESIpos): m /z = 395 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,694 (1,05), 1,707 (1,44), 1,720 (1,08), 2,003 (0,41), 2,014 (0,44), 2,027 (0,47), 2,271 (12,27), 2,501 (8,74), 2,567 (0,81), 2,575 (0,93), 3,845 (0,41), 3,871 (0,47), 3,934 (0,49), 3,948 (0,43), 4,081 (0,45), 4,105 (0,66), 4,160 (0,44), 4,184 (0,67), 4,207 (0,70), 4,219 (0,41), 4,230 (0,45), 4,386 (0,53), 4,401 (0,48), 4,430 (0,50), 4,453 (0,73), 4,522 (0,44), 4,536 (0,73), 4,548 (0,83), 4,560 (0,69), 4,572 (0,48), 4,584 (0,42), 4,607 (0,74), 4,750 (5,64), 7,104 (0,48), 7,125 (16,00), 7,147 (0,48).

Ejemplo 125

(5RS)–5–[(3–Metoxiazetidin–1–il)carbonil]–2–(4–metilbencil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (racemato)



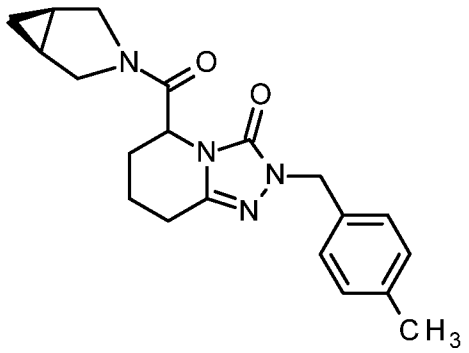
Ácido (5RS)–2–(4–Metilbencil)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (racemato) (150 mg, 522 µmol) se cargó inicialmente junto con 3–metoxiazetidina (47,8 mg, 548 µmol) en piridina/DMF (5/1) (3,0 ml) a temperatura ambiente. Posteriormente, hexafluorofosfato de O–(7–azabenzotriazol–1–il)–N,N,N′,N′–tetrametiluronio (218 mg, 574 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 123 mg (66% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,25 min; MS (ESIpos): m /z = 357 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,008 (1,40), 0,008 (1,18), 1,674 (0,74), 1,686 (1,12), 1,697 (1,34), 1,928 (0,77), 1,989 (0,59), 1,999 (0,64), 2,024 (0,45), 2,270 (14,99), 2,522 (1,34), 2,571 (1,48), 2,584 (0,75), 2,613 (0,47), 3,223 (14,06), 3,663 (0,43), 3,671 (0,43), 3,688 (0,50), 3,700 (0,80), 3,712 (0,47), 3,729 (0,51), 3,737 (0,51), 4,007 (0,82), 4,027 (0,89), 4,051 (0,44), 4,087 (0,43), 4,104 (0,57), 4,115 (0,77), 4,128 (0,73), 4,148 (0,57), 4,216 (0,43), 4,226 (0,61), 4,242 (0,49), 4,252 (0,47), 4,259 (0,44), 4,269 (0,62), 4,341 (0,53), 4,364 (0,53), 4,509 (1,78), 4,525 (0,92), 4,742 (6,60), 7,102 (0,59), 7,124 (16,00), 7,145 (0,52).

Ejemplo 126

(5RS)–5–[(cis)–3–Azabiciclo[3,1,0]hex–3–ilcarbonil]–2–(4–metilbencil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (racemato)



Ácido (5RS)–2–(4–Metilbencil)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (racemato) (150 mg, 522 µmol) se cargó inicialmente junto con clorhidrato de (cis)–3–azabiciclo[3,1,0]hexano (65,6 mg, 548 µmol) en piridina/DMF (5/1) (3,0 ml) a temperatura ambiente. Posteriormente, hexafluorofosfato de O–(7–azabenzotriazol–1–il)–N,N,N′,N′–tetrametiluronio (218 mg, 574 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 133 mg (72% de la teoría) del compuesto del título.

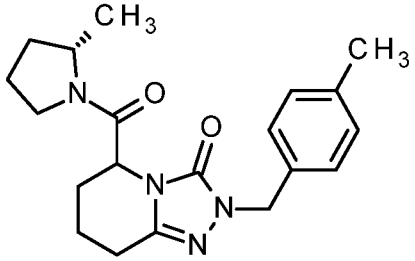
LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,78 min; MS (ESIpos): m /z = 353 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 0,049 (0,40), 0,060 (1,02), 0,071 (1,06), 0,081 (0,51), 0,096 (0,86), 0,107 (0,86), 0,689 (0,74), 0,701 (0,76), 0,707 (0,73), 0,713 (0,71), 0,725 (0,66), 1,515 (0,51), 1,524 (0,73), 1,534 (0,65), 1,543 (0,64), 1,550 (0,53), 1,559 (0,62), 1,568 (0,49), 1,612 (0,56), 1,621 (0,73), 1,630 (0,94), 1,639 (0,89), 1,649 (0,99), 1,659 (1,14), 1,674 (1,73), 1,684 (1,79), 1,695 (1,24), 1,922 (0,50), 1,935 (0,45), 1,976 (0,46), 1,994 (0,46), 2,002 (0,51), 2,019 (0,42), 2,270 (16,00), 2,518 (1,36), 2,559 (1,36), 2,571 (0,70), 2,601 (0,44), 3,203 (0,62), 3,214

(0,65), 3,232 (0,74), 3,243 (0,72), 3,335 (1,10), 3,346 (0,84), 3,497 (1,56), 3,526 (1,22), 3,533 (0,66), 3,544 (0,63), 3,560 (0,73), 3,570 (0,68), 3,659 (2,48), 3,667 (1,15), 3,692 (1,81), 3,722 (1,49), 3,840 (1,36), 3,867 (1,16), 4,618 (0,59), 4,627 (0,72), 4,633 (0,74), 4,643 (0,58), 4,679 (0,57), 4,718 (2,71), 4,729 (2,94), 4,738 (4,39), 4,778 (0,70), 7,094 (1,14), 7,116 (9,92), 7,121 (9,92), 7,142 (1,16).

Ejemplo 127

2–(4–Metilbencil)–(5RS)–{[(2S)–2–metilpirrolidin–1–il]carbonil}–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (enantiómero 1)



Ácido (5RS)–2–(4–Metilbencil)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (enantiómero 1) (75,0 mg, 261 µmol) se cargó inicialmente en diclorometano (1,5 ml) y DMF (3,0 ml) a temperatura ambiente. Posteriormente, hexafluorofosfato de 1–[bis(dimetilamino)metilen]–1H–benzotriazol–1–io 3–óxido (129 mg, 339 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (64 µl, 370 µmol) se añadieron. Después de agitar durante 15 min, (2S)–2–metilpirrolidina (26,7 mg, 313 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 56,3 mg (61% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,45 min; MS (ESIpos): m /z = 355 $[M+H]^+$

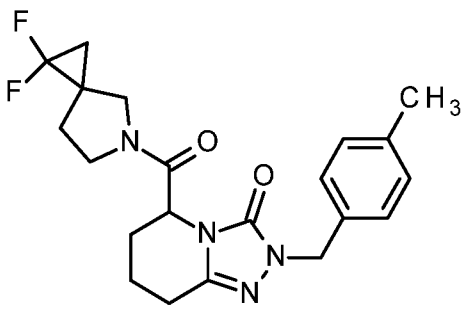
^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,083 (4,23), 1,098 (4,29), 1,166 (1,19), 1,182 (1,20), 1,515 (0,43), 1,522 (0,45), 1,544 (0,43), 1,676 (0,49), 1,688 (0,88), 1,702 (1,05), 1,718 (0,90), 1,730 (0,42), 1,862 (0,51), 1,870 (0,56), 1,887 (0,78), 1,905 (1,14), 1,924 (0,88), 1,939 (1,13), 1,950 (1,08), 1,969 (0,74), 1,995 (0,83), 2,015 (0,71), 2,031 (0,56), 2,270 (12,19), 2,524 (0,87), 2,569 (1,14), 2,581 (0,54), 3,432 (0,49), 3,456 (0,49), 3,669 (0,44), 3,676 (0,51), 3,992 (0,54), 4,669 (0,86), 4,679 (1,59), 4,684 (0,95), 4,694 (0,68), 4,706 (0,71), 4,717 (1,84), 4,746 (0,81), 4,777 (1,77), 4,816 (0,82), 7,122 (16,00).

La configuración (5S) fue asignada sobre la base de la elucidación de la estructura cristalina para el Ejemplo 26, 108, 113, 157, 237, 358 y 454.

2–(4–Metilbencil)–(5S)–{[(2S)–2–metilpirrolidin–1–il]carbonil}–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona

Ejemplo 128

(5RS)–{[(3RS)–1,1–Difluoro–5–azaspiro[2,4]hept–5–il]carbonil}–2–(4–metilbencil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (mezcla diastereomérica; 2 isómeros)



Ácido (5RS)–2–(4–Metilbencil)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (enantiómero 1) (200 mg, 696 µmol) se cargó inicialmente en diclorometano (4,0 ml) y DMF (8,0 ml) a temperatura ambiente. Posteriormente, hexafluorofosfato de 1–[bis(dimetilamino)metilen]–1H–benzotriazol–1–io 3–óxido (343 mg, 905 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (320 µl, 1,8 mmol) se añadieron. Después de agitar durante 15 min, clorhidrato de (3RS)–1,1–difluoro–5–azaspiro[2,4]heptano (142 mg, 835 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura

ambiente durante la noche. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 218 mg (78% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,56 min; MS (ESIpos): m /z = 403 $[M+H]^+$

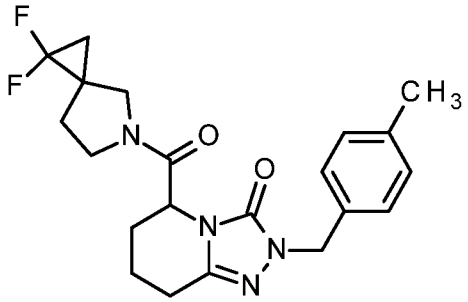
^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,008 (1,41), 0,008 (1,27), 1,069 (0,81), 1,159 (0,77), 1,601 (0,42), 1,614 (0,52), 1,648 (1,24), 1,668 (1,35), 1,694 (1,64), 1,710 (1,47), 2,008 (1,15), 2,099 (0,56), 2,115 (0,57), 2,161 (0,53), 2,271 (15,89), 2,572 (0,75), 2,584 (1,31), 2,625 (0,49), 3,455 (1,29), 3,497 (0,60), 3,552 (0,59), 3,582 (0,47), 3,640 (0,47), 3,666 (0,52), 3,718 (0,52), 3,751 (0,73), 3,764 (0,69), 3,805 (0,46), 4,710 (0,65), 4,719 (0,61), 4,742 (3,92), 4,794 (0,69), 7,101 (0,69), 7,125 (16,00), 7,146 (0,68). (mezcla de diastereómeros)

La configuración (5S) fue asignada sobre la base de la elucidación de la estructura cristalina para el Ejemplo 26, 108, 113, 157, 237, 358 y 454.

(5S)–{[(3RS)–1,1–Difluoro–5–azaspiro[2,4]hept–5–il]carbonil}–2–(4–metilbencil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (mezcla diastereomérica; 2 isómeros)

Ejemplo 129

(5RS)–{[(3RS)–1,1–Difluoro–5–azaspiro[2,4]hept–5–il]carbonil}–2–(4–metilbencil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (isómero 2)



(5RS)–{[(3RS)–1,1–Difluoro–5–azaspiro[2,4]hept–5–il]carbonil}–2–(4–metilbencil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (mezcla diastereomérica; 2 isómeros) se separó por HPLC preparativa quiral [preparación de la muestra: 210 mg disuelto en 4 ml de acetonitrilo; volumen de inyección: 0,2 ml; columna: Daicel Chiralpak® ID 5 µm, 250 x 20 mm; eluyente: éter metilter–butílico/acetonitrilo 50:50; tasa de flujo: 15 ml/min; temperatura 40 °C; detección UV: 210 nm]. Después de la separación, se aislaron 99,0 mg de enantiómero 1, que se eluyó primero y 101,0 mg de enantiómero 2, que se eluyó más tarde.

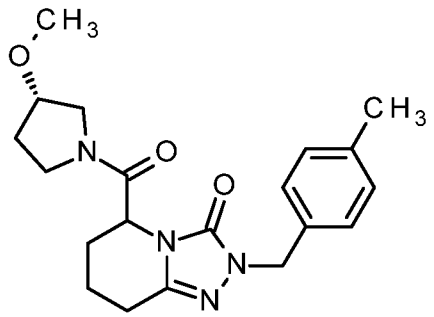
HPLC quiral analítica: R_t = 10,49 min, d. e. = 99% [columna: Daicel Chiralcel® ID 250 x 4,6 mm; eluyente: éter metilter–butílico/acetonitrilo 50:50; tasa de flujo: 1 ml/min; detección UV: 220 nm].

LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,84 min; MS (ESIpos): m /z = 403 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,008 (1,53), 0,008 (1,55), 1,604 (0,44), 1,617 (0,64), 1,637 (0,89), 1,654 (1,26), 1,669 (1,51), 1,689 (1,60), 1,702 (1,64), 1,710 (1,61), 1,721 (1,32), 2,008 (1,66), 2,025 (1,55), 2,051 (0,73), 2,070 (0,51), 2,084 (0,52), 2,102 (0,51), 2,115 (0,48), 2,165 (0,55), 2,181 (0,52), 2,272 (15,03), 2,561 (0,81), 2,572 (0,83), 2,584 (1,54), 2,596 (0,83), 2,626 (0,57), 3,455 (2,27), 3,478 (0,59), 3,486 (0,60), 3,497 (1,15), 3,515 (0,61), 3,640 (0,76), 3,647 (0,80), 3,665 (0,96), 3,804 (0,82), 3,831 (0,61), 3,881 (0,48), 3,895 (0,42), 4,710 (0,54), 4,725 (0,81), 4,743 (5,21), 4,750 (2,79), 4,783 (0,76), 4,798 (0,93), 4,808 (0,62), 7,101 (0,75), 7,123 (16,00), 7,147 (0,72).

Ejemplo 130

(5RS)–{[(3S)–3–Metoxipirrolidin–1–il]carbonil}–2–(4–metilbencil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (enantiómero 1)



Ácido (5RS)–2–(4–Metilbencil)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (enantiómero 1) (75,0 mg, 261 µmol) se cargó inicialmente en DMF (3,1 ml) y diclorometano (1,5 ml) a temperatura ambiente. Posteriormente, hexafluorofosfato de 1–[bis(dimetilamino)metilen]–1H–benzotriazol–1–io 3–óxido (129 mg, 339 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (120 µl, 680 µmol) se añadieron. Después de agitar durante 15 min, clorhidrato de (3S)–3–metoxipirrolidina (43,1 mg, 313 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 40,8 mg (42% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 0,96 min; MS (ESIpos): m /z = 371 $[M+H]^+$

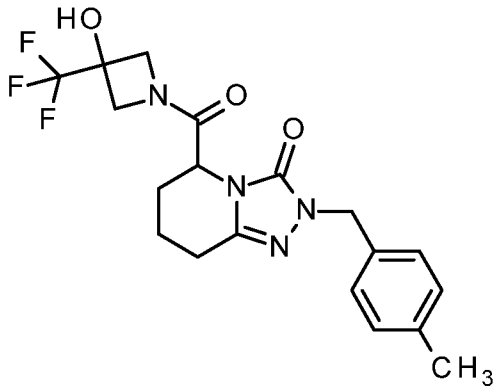
^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,008 (2,98), 0,008 (2,66), 1,644 (0,58), 1,656 (0,64), 1,668 (0,67), 1,702 (0,97), 1,712 (0,97), 1,723 (0,75), 1,860 (0,43), 1,884 (0,68), 1,894 (0,70), 1,906 (0,55), 1,918 (0,89), 1,931 (0,91), 1,940 (0,92), 1,981 (1,60), 1,993 (1,41), 2,003 (1,20), 2,017 (0,89), 2,038 (0,66), 2,065 (0,57), 2,272 (16,00), 2,567 (0,89), 2,578 (1,51), 2,590 (0,88), 2,621 (0,54), 3,235 (12,99), 3,269 (13,24), 3,362 (1,64), 3,384 (0,55), 3,392 (0,75), 3,405 (1,07), 3,416 (1,20), 3,438 (0,53), 3,449 (0,86), 3,455 (0,70), 3,473 (0,65), 3,556 (0,51), 3,567 (0,57), 3,585 (0,78), 3,596 (0,75), 3,709 (0,94), 3,737 (0,69), 3,768 (0,42), 3,787 (0,61), 3,956 (0,89), 4,044 (0,83), 4,742 (6,80), 4,765 (0,83), 4,779 (1,64), 4,788 (1,54), 4,797 (0,73), 7,100 (0,86), 7,123 (14,91), 7,145 (0,90).

La configuración (5S) fue asignada sobre la base de la elucidación de la estructura cristalina para el Ejemplo 26, 108, 113, 157, 237, 358 y 454.

(5S)–{[(3S)–3–Metoxipirrolidin–1–il]carbonil}–2–(4–metilbencil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona

Ejemplo 131

(5RS)–{[3–Hidroxi–3–(trifluorometil)azetidin–1–il]carbonil}–2–(4–metilbencil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (racemato)



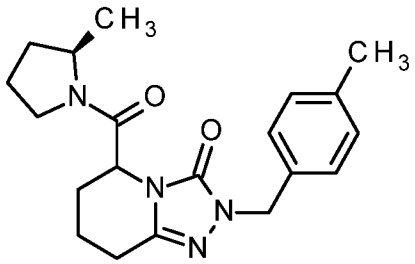
Ácido (5RS)–2–(4–Metilbencil)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (racemato) (150 mg, 522 µmol) se cargó inicialmente junto con 3–(trifluorometil)clorhidrato de azetidin–3–ol (97,3 mg, 548 µmol) en piridina/DMF (5/1) (3,0 ml) a temperatura ambiente. Posteriormente, hexafluorofosfato de O–(7–azabenzotriazol–1–il)–N,N,N′,N′–tetrametiluronio (218 mg, 574 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 147 mg (68% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,76 min; MS (ESIpos): m /z = 411 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,008 (0,49), 0,008 (0,45), 1,704 (1,35), 1,715 (1,20), 2,019 (0,55), 2,027 (0,58), 2,036 (0,57), 2,271 (16,00), 2,518 (0,75), 2,567 (1,09), 2,575 (1,21), 2,587 (1,01), 2,598 (0,45), 3,857 (0,57), 3,885 (0,67), 3,933 (0,61), 3,961 (0,86), 4,081 (1,14), 4,108 (0,81), 4,164 (0,94), 4,192 (1,19), 4,222 (0,65), 4,351 (0,56), 4,376 (0,89), 4,454 (1,17), 4,479 (0,74), 4,558 (0,60), 4,573 (0,90), 4,585 (0,67), 4,593 (0,61), 4,609 (0,77), 4,621 (1,19), 4,647 (0,77), 4,741 (2,29), 4,747 (2,82), 4,754 (4,40), 7,103 (0,62), 7,125 (13,60), 7,145 (0,56), 7,545 (1,60).

Ejemplo 132

(5RS)–2–(4–Metilbencil)–{[(2R)–2–metilpirrolidin–1–il]carbonil}–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (enantiómero 1)



Ácido (5RS)–2–(4–Metilbencil)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (enantiómero 1) (75,0 mg, 261 µmol) se cargó inicialmente en diclorometano (1,3 ml) y DMF (2,9 ml) a temperatura ambiente. Posteriormente, hexafluorofosfato de 1–[bis(dimetilamino)metilen]–1H–benzotriazol–1–io 3–óxido (129 mg, 339 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (64 µl, 370 µmol) se añadieron. Después de agitar durante 15 min, (2R)–2–metilpirrolidina (26,7 mg, 313 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 46,4 mg (50% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,47 min; MS (ESIpos): m /z = 355 $[M+H]^+$

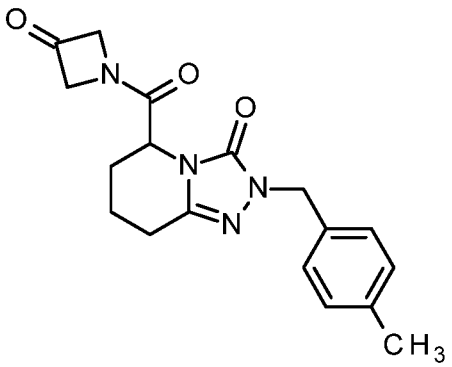
^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,008 (1,50), 0,008 (1,44), 1,057 (6,00), 1,073 (6,07), 1,265 (2,61), 1,281 (2,63), 1,497 (0,42), 1,508 (0,57), 1,517 (0,66), 1,526 (0,56), 1,650 (0,63), 1,659 (0,58), 1,679 (0,60), 1,694 (0,82), 1,714 (1,10), 1,724 (0,98), 1,859 (0,74), 1,870 (0,72), 1,876 (0,73), 1,886 (0,73), 1,897 (1,06), 1,915 (1,11), 1,924 (0,87), 1,933 (1,01), 1,945 (1,27), 1,963 (1,63), 1,977 (1,11), 1,997 (0,92), 2,005 (0,85), 2,015 (0,70), 2,025 (0,74), 2,033 (0,69), 2,042 (0,64), 2,062 (0,48), 2,272 (16,00), 2,583 (1,13), 2,595 (0,65), 2,625 (0,44), 3,247 (0,43), 3,379 (0,41), 3,516 (0,46), 3,523 (0,68), 3,541 (0,68), 3,552 (0,42), 3,566 (0,43), 3,584 (0,85), 3,602 (0,48), 3,609 (0,46), 4,022 (0,62), 4,030 (0,60), 4,038 (0,47), 4,107 (0,46), 4,691 (0,89), 4,700 (1,13), 4,707 (1,26), 4,715 (1,20), 4,739 (6,57), 7,099 (1,02), 7,120 (11,38), 7,124 (11,23), 7,145 (0,99).

La configuración (5S) fue asignada sobre la base de la elucidación de la estructura cristalina para el Ejemplo 26, 108, 113, 157, 237, 358 y 454.

(5S)–2–(4–Metilbencil)–{[(2R)–2–metilpirrolidin–1–il]carbonil}–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona

Ejemplo 133

(5RS)–2–(4–Metilbencil)–5–[(3–oxoazetidin–1–il)carbonil]–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (racemato)



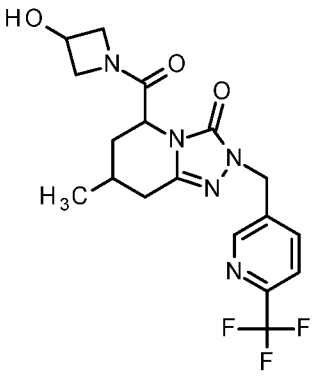
Ácido (5RS)–2–(4–Metilbencil)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (racemato) (150 mg, 522 µmol) se cargó inicialmente junto con azetidin–3–ona (39,0 mg, 548 µmol) en piridina/DMF (5/1) (3,0 ml) a temperatura ambiente. Posteriormente, hexafluorofosfato de O–(7–azabenzotriazol–1–il)–N,N,N′,N′–tetrametiluronio (218 mg, 574 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 72,2 mg (41% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 0,89 min; MS (ESIpos): m /z = 341 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,710 (0,41), 1,721 (0,65), 1,731 (0,63), 1,743 (0,59), 2,059 (0,86), 2,072 (1,04), 2,085 (0,67), 2,271 (10,99), 2,517 (0,67), 2,559 (0,57), 2,590 (0,46), 2,603 (0,95), 2,616 (0,48), 4,662 (0,54), 4,675 (1,04), 4,688 (0,55), 4,743 (0,87), 4,758 (4,04), 4,766 (1,64), 7,128 (16,00).

Ejemplo 134

(5RS,7RS)–5–[(3–Hidroxiazetidin–1–il)carbonil]–7–metil–2–{[6–(trifluorometil)piridin–3–il]metil}–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (mezcla diastereomérica; 4 isómeros)



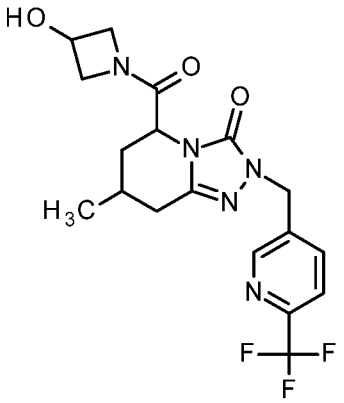
Ácido (5RS,7RS)–7–Metil–3–oxo–2–{[6–(trifluorometil)piridin–3–il]metil}–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (mezcla diastereomérica; 4 isómeros) (100 mg, 281 µmol) se cargó inicialmente en diclorometano (1,0 ml) y DMF (2,0 ml) a temperatura ambiente. Posteriormente, hexafluorofosfato de 1–[bis(dimetilamino)metilen]–1H–benzotriazol–1–io 3–óxido (138 mg, 365 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (130 µl, 730 µmol) se añadieron. Después de agitar durante 15 min, clorhidrato de azetidin–3–ol (36,9 mg, 337 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 85,4 mg (74% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 0,87 min; MS (ESIpos): m /z = 412 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,008 (2,42), 0,008 (2,61), 1,010 (8,92), 1,020 (11,30), 1,026 (11,21), 1,036 (9,74), 1,308 (0,59), 1,339 (1,81), 1,370 (2,83), 1,400 (2,12), 1,433 (0,76), 1,876 (1,61), 2,142 (3,55), 2,174 (4,35), 2,206 (1,62), 2,213 (1,69), 2,327 (0,64), 2,366 (0,41), 2,622 (2,64), 2,669 (2,68), 2,690 (0,68), 2,710 (0,45), 2,731 (6,01), 2,890 (7,03), 3,578 (1,58), 3,585 (1,51), 3,604 (1,66), 3,643 (1,32), 3,655 (1,35), 3,668 (1,47), 3,680 (1,39), 3,903 (1,92), 3,914 (1,76), 4,002 (1,25), 4,021 (1,65), 4,045 (2,41), 4,058 (1,45), 4,067 (1,50), 4,079 (1,42), 4,112 (1,16), 4,126 (1,43), 4,137 (1,26), 4,153 (1,15), 4,325 (1,22), 4,344 (2,16), 4,355 (1,88), 4,370 (3,12), 4,387 (2,44), 4,398 (2,75), 4,414 (1,49), 4,507 (4,97), 4,521 (3,48), 4,986 (16,00), 5,754 (1,00), 5,779 (4,75), 5,793 (4,89), 7,899 (1,61), 7,919 (11,72), 7,951 (1,52), 8,669 (7,52).

Ejemplo 135

(5RS,7RS)–5–[(3–Hidroxiazetidin–1–il)carbonil]–7–metil–2–{[6–(trifluorometil)piridin–3–il]metil}–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (isómero 1)



(5RS,7RS)–5–[(3–Hidroxiazetidin–1–il)carbonil]–7–metil–2–{[6–(trifluorometil)piridin–3–il]metil}–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (mezcla diastereomérica; 4 isómeros) se separó por HPLC preparativa quiral [preparación de la muestra: 80 mg disuelto en 4 ml de etanol; volumen de inyección: 0,3 ml; columna: Daicel Chiralpak® IC 5 µm, 250 x 20 mm; eluyente: n–heptano/etanol 50:50; tasa de flujo: 15 ml/min; temperatura 40 °C; detección UV: 220 nm]. Después de la separación, se aislaron 32,0 mg de isómero 1, que se eluyó primero y 35,0 mg de isómero 2, que se eluyó más tarde.

Isómero 1:

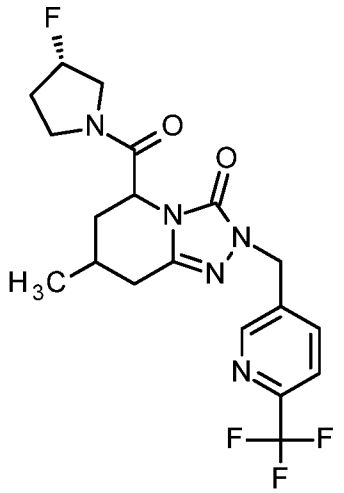
HPLC quiral analítica: R_t = 5,13 min, d. e. = 95% [columna: Daicel Chiralcel® IAC 250 x 4,6 mm; eluyente: i–hexano/etanol 50:50; tasa de flujo: 1 ml/min; detección UV: 220 nm].

LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,63 min; MS (ESIpos): m /z = 412 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (600 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 0,005 (0,61), 1,011 (8,14), 1,022 (16,00), 1,033 (8,42), 1,320 (0,60), 1,340 (1,30), 1,354 (0,89), 1,361 (1,38), 1,374 (1,45), 1,381 (0,86), 1,394 (1,38), 1,414 (0,70), 1,872 (1,32), 1,876 (1,34), 2,136 (1,59), 2,142 (1,78), 2,148 (2,62), 2,156 (2,85), 2,168 (2,59), 2,176 (2,80), 2,183 (1,75), 2,195 (1,42), 2,203 (1,39), 2,517 (0,80), 2,521 (0,80), 2,524 (0,64), 2,615 (0,44), 2,630 (2,25), 2,633 (2,12), 2,654 (2,01), 2,657 (2,01), 2,660 (1,79), 3,584 (1,49), 3,589 (1,37), 3,601 (1,52), 3,607 (1,32), 3,649 (1,18), 3,657 (1,22), 3,666 (1,31), 3,674 (1,27), 3,907 (1,65), 3,915 (1,54), 4,011 (1,14), 4,023 (1,42), 4,027 (1,24), 4,040 (1,18), 4,051 (1,14), 4,059 (1,27), 4,066 (1,30), 4,074 (1,23), 4,119 (1,10), 4,129 (1,22), 4,135 (1,21), 4,147 (1,04), 4,335 (1,09), 4,347 (1,87), 4,363 (2,11), 4,373 (1,76), 4,381 (3,04), 4,391 (3,07), 4,399 (1,69), 4,410 (1,48), 4,496 (2,30), 4,507 (4,00), 4,518 (2,41), 4,531 (0,73), 4,986 (10,70), 4,991 (10,02), 5,802 (6,92), 5,812 (6,99), 7,905 (1,16), 7,911 (1,30), 7,919 (6,21), 7,924 (8,62), 8,671 (4,90).

Ejemplo 136

(5RS,7RS)–5–{[(3S)–3–Fluoropirrolidin–1–il]carbonil}–7–metil–2–{[6–(trifluorometil)piridin–3–il]metil}–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (mezcla diastereomérica; 4 isómeros)



Ácido (5RS,7RS)–7–Metil–3–oxo–2–{[6–(trifluorometil)piridin–3–il]metil}–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (mezcla diastereomérica; 4 isómeros) (100 mg, 281 µmol) se cargó inicialmente en

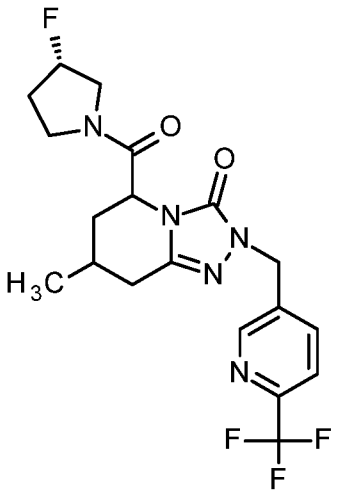
diclorometano (1,0 ml) y DMF (2,0 ml) a temperatura ambiente. Posteriormente, hexafluorofosfato de 1–[bis(dimetilamino)metilen]–1H–benzotriazol–1–io 3–óxido (138 mg, 365 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (130 µl, 730 µmol) se añadieron. Después de agitar durante 15 min, clorhidrato de (3S)–3–fluoropirrolidina (42,3 mg, 337 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 93,0 mg (78% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,31 min; MS (ESIpos): m /z = 428 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (0,54), –0,008 (4,36), 0,008 (4,13), 0,146 (0,54), 1,019 (5,78), 1,027 (14,45), 1,035 (7,38), 1,043 (14,30), 1,303 (0,65), 1,333 (1,76), 1,363 (2,31), 1,392 (1,65), 1,411 (0,81), 1,894 (1,42), 2,092 (1,16), 2,115 (1,14), 2,150 (3,60), 2,181 (2,75), 2,191 (3,83), 2,222 (4,36), 2,250 (2,41), 2,328 (0,92), 2,366 (0,52), 2,645 (2,55), 2,680 (2,36), 2,710 (0,54), 3,340 (0,76), 3,353 (0,71), 3,370 (0,92), 3,381 (0,80), 3,408 (0,50), 3,496 (0,64), 3,505 (0,60), 3,550 (1,42), 3,584 (1,94), 3,611 (1,31), 3,648 (1,20), 3,685 (1,45), 3,743 (0,52), 3,759 (0,86), 3,784 (1,49), 3,823 (1,07), 3,888 (1,62), 3,927 (1,07), 3,951 (1,11), 3,988 (0,54), 4,021 (0,40), 4,576 (0,71), 4,592 (0,89), 4,603 (0,84), 4,618 (0,72), 4,641 (0,87), 4,657 (1,35), 4,668 (1,09), 4,674 (0,99), 4,685 (1,27), 4,702 (0,70), 4,722 (0,84), 4,737 (1,00), 4,749 (1,01), 4,764 (0,85), 4,984 (16,00), 5,268 (0,89), 5,340 (0,62), 5,391 (1,04), 5,474 (0,61), 5,513 (0,60), 7,899 (1,19), 7,918 (15,34), 7,942 (0,74), 8,134 (0,60), 8,664 (7,69). (mezcla de diastereómeros)

Ejemplo 137

(5RS,7RS)–5–{[(3S)–3–Fluoropirrolidin–1–il]carbonil}–7–metil–2–{[6–(trifluorometil)piridin–3–il]metil}–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (isómero 1)



(5RS,7RS)–5–{[(3S)–3–Fluoropirrolidin–1–il]carbonil}–7–metil–2–{[6–(trifluorometil)piridin–3–il]metil}–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (mezcla diastereomérica; 4 isómeros) se separó por HPLC preparativa quiral [preparación de la muestra: 87 mg disuelto en 3 ml de etanol; volumen de inyección: 0,1 ml; columna: Daicel Chiralcel® OX–H 5 µm, 250 x 20 mm; eluyente: n–heptano/etanol 50:50; tasa de flujo: 20 ml/min; temperatura 25 °C; detección UV: 215 nm]. Después de la separación, se aislaron 30,1 mg de isómero 1, que se eluyó primero y 37,4 mg de isómero 2, que se eluyó más tarde.

Isómero 1:

HPLC quiral analítica: R_t = 2,07 min, d. e. = 100% [columna: Daicel Chiralcel® OX–3 50 x 4,6 mm; eluyente: n–heptano/etanol 50:50; tasa de flujo: 1 ml/min; detección UV: 220 nm].

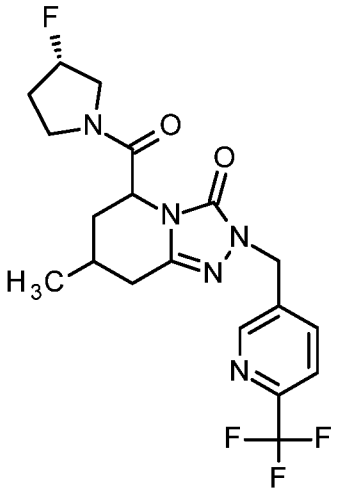
LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,75 min; MS (ESIpos): m /z = 428 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (500 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 0,862 (0,42), 1,021 (8,42), 1,030 (11,85), 1,033 (10,67), 1,043 (9,64), 1,236 (0,53), 1,312 (0,68), 1,336 (1,44), 1,363 (2,05), 1,390 (1,65), 1,414 (0,83), 1,896 (1,37), 1,968 (0,43), 1,990 (0,47), 2,055 (0,44), 2,080 (0,57), 2,103 (1,00), 2,116 (0,94), 2,138 (1,19), 2,159 (2,57), 2,184 (2,56), 2,192 (2,90), 2,214 (3,67), 2,240 (2,57), 2,252 (2,56), 2,278 (1,16), 2,648 (2,43), 2,681 (2,11), 3,333 (1,13), 3,347 (1,49), 3,356 (2,24), 3,370 (2,60), 3,379 (2,36), 3,392 (2,36), 3,467 (0,90), 3,474 (0,87), 3,496 (1,25), 3,503 (1,23), 3,558 (2,68), 3,574 (3,46), 3,580 (3,36), 3,607 (2,29), 3,635 (0,61), 3,701 (0,58), 3,708 (0,66), 3,726 (0,80), 3,733 (0,69), 3,778 (0,56), 3,785 (0,59), 3,803 (0,74), 3,810 (0,68), 3,932 (1,39), 3,949 (2,22), 3,967 (1,42), 3,987 (0,98), 4,012 (0,73), 4,665

(1,30), 4,677 (1,47), 4,686 (1,41), 4,698 (1,25), 4,727 (1,56), 4,739 (1,77), 4,748 (1,71), 4,761 (1,51), 4,986 (16,00), 5,289 (1,44), 5,354 (1,14), 5,394 (1,40), 5,460 (1,13), 7,902 (1,50), 7,918 (12,17), 7,940 (0,91), 8,665 (6,94).

Ejemplo 138

(5RS,7RS)–5–{[(3S)–3–Fluoropirrolidin–1–il]carbonil}–7–metil–2–{[6–(trifluorometil)piridin–3–il]metil}–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (isómero 2)



(5RS,7RS)–5–{[(3S)–3–Fluoropirrolidin–1–il]carbonil}–7–metil–2–{[6–(trifluorometil)piridin–3–il]metil}–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (mezcla diastereomérica; 4 isómeros) se separó por HPLC preparativa quiral [preparación de la muestra: 87 mg disuelto en 3 ml de etanol; volumen de inyección: 0,1 ml; columna: Daicel Chiralcel® OX–H 5 µm, 250 x 20 mm; eluyente: n–heptano/etanol 50:50; tasa de flujo: 20 ml/min; temperatura 25 °C; detección UV: 215 nm]. Después de la separación, se aislaron 30,1 mg de isómero 1, que se eluyó primero y 37,4 mg de isómero 2, que se eluyó más tarde.

Isómero 2:

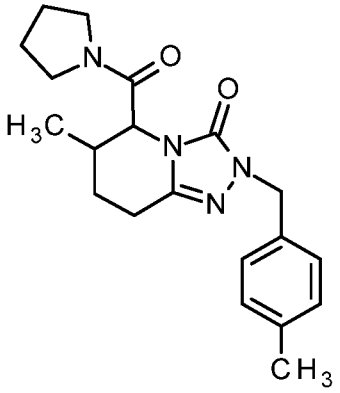
HPLC quiral analítica: R_t = 2,43 min, d. e. = 100% [columna: Daicel Chiralcel® OX–3 50 x 4,6 mm; eluyente: n–heptano/etanol 50:50; tasa de flujo: 1 ml/min; detección UV: 220 nm].

LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,74 min; MS (ESIpos): m /z = 428 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (500 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 0,847 (0,50), 0,861 (0,56), 1,028 (15,91), 1,041 (16,00), 1,056 (0,79), 1,088 (0,43), 1,101 (0,58), 1,235 (0,87), 1,314 (0,86), 1,336 (1,78), 1,360 (2,56), 1,384 (1,62), 1,406 (0,75), 1,896 (1,43), 1,908 (1,51), 1,963 (0,52), 1,984 (0,55), 2,048 (0,49), 2,070 (0,63), 2,109 (0,83), 2,122 (1,06), 2,158 (3,53), 2,182 (3,07), 2,190 (3,79), 2,214 (3,63), 2,233 (1,72), 2,259 (1,72), 2,273 (1,57), 2,286 (1,33), 2,300 (1,19), 2,313 (0,87), 2,645 (2,47), 2,649 (2,45), 2,677 (2,20), 2,681 (2,08), 3,273 (1,17), 3,288 (1,58), 3,296 (2,22), 3,311 (2,69), 3,319 (2,69), 3,333 (3,51), 3,347 (3,48), 3,387 (2,00), 3,394 (1,81), 3,415 (1,45), 3,423 (1,35), 3,434 (0,69), 3,448 (0,59), 3,465 (0,88), 3,472 (0,89), 3,493 (1,06), 3,501 (0,98), 3,639 (0,74), 3,653 (1,90), 3,658 (1,96), 3,673 (2,34), 3,682 (1,99), 3,694 (2,41), 3,703 (1,33), 3,714 (1,05), 3,733 (0,91), 3,765 (1,34), 3,782 (2,43), 3,801 (1,78), 3,831 (1,27), 3,855 (0,63), 3,880 (2,40), 4,581 (1,40), 4,594 (1,59), 4,603 (1,53), 4,615 (1,36), 4,646 (1,58), 4,658 (1,80), 4,668 (1,73), 4,680 (1,53), 4,982 (14,44), 5,273 (1,35), 5,379 (1,41), 5,387 (1,38), 5,394 (1,28), 5,500 (1,11), 7,901 (1,80), 7,916 (12,89), 7,940 (0,85), 8,664 (6,94).

Ejemplo 139

(5RS,6RS)–6–Metil–2–(4–metilbencil)–5–(pirrolidin–1–ilcarbonil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (isómero 2)



Ácido (5RS,6RS)–6–Metil–2–(4–metilbencil)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (mezcla diastereomérica) (95,0 mg, 315 µmol) se cargó inicialmente junto con pirrolidina (28 µl, 330 µmol) en piridina/DMF (5/1) (3,0 ml) a temperatura ambiente. Posteriormente, hexafluorofosfato de O–(7–azabenzotriazol–1–il)–N,N,N′,N′–tetrametiluronio (132 mg, 347 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_18, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se sometieron directamente a una separación por HPLC preparativa quiral [preparación de la muestra: 35 mg disuelto en 3 ml de etanol; volumen de inyección: 0,5 ml; columna: Daicel Chiralcel® IC 5 µm, 250 x 20 mm; eluyente: n–heptano/etanol 40:60; tasa de flujo: 15 ml/min; temperatura 50 °C; detección UV: 220 nm]. Después de la separación, se aislaron 10 mg de isómero 1, que se eluyó primero y 11 mg de isómero 2, que se eluyó en segundo lugar.

Isómero 2:

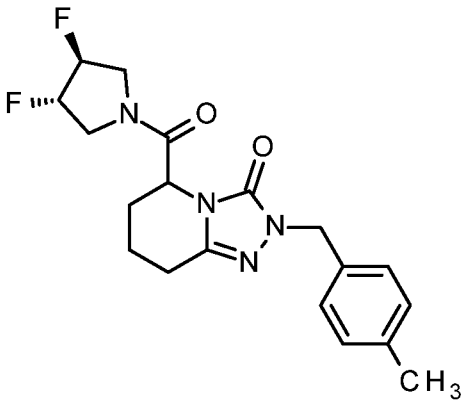
HPLC quiral analítica: R_t = 12,49 min, d. e. = 99% [columna: Daicel Chiralcel® IC 250 x 4,6 mm; eluyente: i–hexano/etanol 40:60; tasa de flujo: 1 ml/min; detección UV: 220 nm].

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,48 min; MS (ESIpos): m /z = 355 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm] = 0,99 (d, 3H), 1,49 – 1,62 (m, 1H), 1,70 – 1,84 (m, 2H), 1,84 – 2,10 (m, 3H), 2,20 (dtd, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,55 – 2,60 (m, 1H), 2,62 – 2,71 (m, 1H), 3,21 – 3,29 (m, 1H), 3,32 – 3,39 (m, 1H), 3,41 – 3,41 (m, 1H), 3,57 (dt, 1H), 3,77 (dt, 1H), 4,62 – 4,83 (m, 3H), 7,07 – 7,19 (m, 4H).

Ejemplo 140

(5RS)–5–{[(3S,4S)–3,4–Difluoropirrolidin–1–il]carbonil}–2–(4–metilbencil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (enantiómero 1)



Ácido (5RS)–2–(4–Metilbencil)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (enantiómero 1) (75,0 mg, 261 µmol) se cargó inicialmente en DMF (2,0 ml) y diclorometano (1,0 ml) a temperatura ambiente. Posteriormente, hexafluorofosfato de 1–[bis(dimetilamino)metilen]–1H–benzotriazol–1–io 3–óxido (129 mg, 339 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (120 µl, 680 µmol) se añadieron. Después de agitar durante 15 min, clorhidrato de (3S,4S)–3,4–difluoropirrolidina (45,0 mg, 313 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_18, 10 µm,

125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 53,7 mg (55% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,74 min; MS (ESIpos): m /z = 377 $[M+H]^+$

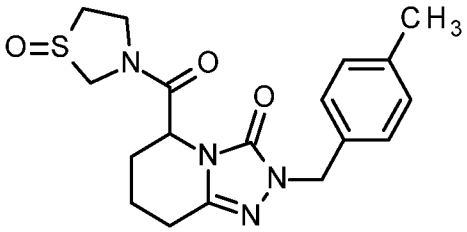
^{1}H–RMN (600 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,624 (0,44), 1,629 (0,48), 1,632 (0,47), 1,637 (0,44), 1,642 (0,54), 1,646 (0,55), 1,651 (0,53), 1,722 (0,68), 1,729 (0,74), 1,738 (0,57), 1,744 (0,43), 1,952 (0,45), 1,957 (0,48), 1,962 (0,44), 1,969 (0,54), 1,976 (0,78), 1,980 (0,81), 1,985 (0,70), 2,022 (0,42), 2,027 (0,51), 2,032 (0,49), 2,037 (0,60), 2,040 (0,52), 2,045 (0,67), 2,051 (0,69), 2,056 (0,65), 2,273 (16,00), 2,518 (0,67), 2,563 (0,77), 2,584 (0,76), 2,592 (1,47), 2,600 (0,80), 2,612 (0,47), 2,620 (0,70), 3,647 (2,34), 3,697 (1,29), 3,706 (0,58), 3,711 (0,90), 3,716 (0,50), 3,830 (0,50), 3,853 (0,57), 3,899 (0,49), 3,922 (0,57), 4,152 (0,84), 4,175 (0,78), 4,195 (0,88), 4,217 (0,74), 4,749 (5,23), 4,752 (5,07), 4,873 (1,32), 4,879 (1,49), 4,883 (1,59), 4,890 (1,27), 5,336 (0,63), 5,346 (0,57), 5,429 (0,99), 5,516 (0,64), 7,109 (1,69), 7,123 (9,34), 7,129 (8,38), 7,143 (1,51).

La configuración (5S) fue asignada sobre la base de la elucidación de la estructura cristalina para el Ejemplo 26, 108, 113, 157, 237, 358 y 454.

(5S)–5–{[(3S,4S)–3,4–Difluoropirrolidin–1–il]carbonil}–2–(4–metilbencil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona

Ejemplo 141

(5RS)–2–(4–Metilbencil)–5–{[(1RS)–1–oxido–1,3–tiazolidin–3–il]carbonil}–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (mezcla diastereomérica; 2 isómeros)



(5RS)–2–(4–Metilbencil)–5–(1,3–tiazolidin–3–ilcarbonil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (enantiómero 1) (80,0 mg, 223 µmol) se cargó inicialmente en diclorometano (3,0 ml,) y ácido 3–clorobencencarboperoxoico (55,0 mg, 70% de pureza, 223 µmol) se añadió. Después de 4 h a temperatura ambiente, solución acuosa saturada de hidrógeno–carbonato de sodio se añadió y la mezcla de reacción se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se filtraron y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 40,0 mg (48% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 0,85 min; MS (ESIpos): m /z = 375 $[M+H]^+$

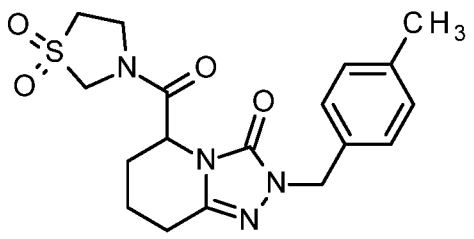
^{1}H–RMN (500 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,627 (0,41), 1,740 (0,62), 1,762 (0,45), 1,987 (0,63), 1,995 (0,76), 2,004 (0,69), 2,022 (0,56), 2,084 (0,42), 2,274 (16,00), 2,514 (0,79), 2,518 (0,79), 2,521 (0,60), 2,568 (0,47), 2,591 (0,73), 2,599 (1,07), 2,634 (0,57), 3,058 (0,50), 3,077 (0,45), 3,097 (0,45), 3,125 (0,46), 3,175 (0,50), 3,262 (0,59), 3,274 (0,75), 3,966 (0,48), 3,974 (0,70), 3,987 (0,64), 3,994 (0,60), 4,088 (0,42), 4,109 (0,64), 4,121 (0,44), 4,287 (0,64), 4,308 (0,49), 4,313 (0,64), 4,342 (0,74), 4,368 (0,88), 4,421 (0,66), 4,446 (0,72), 4,489 (0,59), 4,513 (0,64), 4,610 (0,76), 4,614 (0,82), 4,636 (0,60), 4,640 (0,66), 4,755 (5,93), 4,859 (0,41), 4,864 (0,49), 4,983 (0,64), 4,995 (0,55), 5,002 (0,52), 5,008 (0,55), 5,016 (0,87), 5,020 (0,92), 5,045 (0,78), 5,753 (0,47), 7,105 (0,99), 7,122 (5,96), 7,130 (11,47), 7,145 (0,98). (mezcla de diastereómeros)

La configuración (5S) fue asignada sobre la base de la elucidación de la estructura cristalina para el Ejemplo 26, 108, 113, 157, 237, 358 y 454.

(5S)–2–(4–Metilbencil)–5–{[(1RS)–1–oxido–1,3–tiazolidin–3–il]carbonil}–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (mezcla diastereomérica; 2 isómeros)

Ejemplo 142

(5RS)–5–[(1,1–Dioxido–1,3–tiazolidin–3–il)carbonil]–2–(4–metilbencil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (enantiómero 1)



(5RS)–2–(4–Metilbencil)–5–(1,3–tiazolidin–3–ilcarbonil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (enantiómero 1) (32,0 mg, 89,3 µmol) se cargó inicialmente en diclorometano (2,4 ml,) y ácido 3–clorobencencarboperoxoico (77,0 mg, 70% de pureza, 312 µmol) se añadió. Después de 4 h a temperatura ambiente, solución acuosa saturada de hidrógeno–carbonato de sodio se añadió y la mezcla de reacción se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se filtraron y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 25,5 mg (73% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,69 min; MS (ESIpos): m /z = 391 $[M+H]^+$

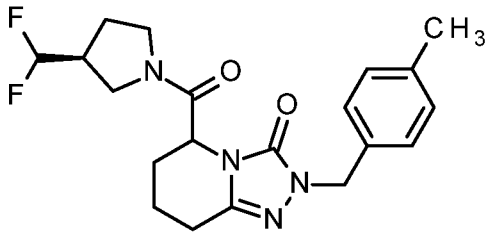
^{1}H–RMN (500 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,583 (0,40), 1,730 (0,58), 1,741 (0,60), 1,962 (0,42), 1,990 (0,89), 1,996 (0,83), 2,015 (0,42), 2,272 (16,00), 2,514 (0,74), 2,518 (0,59), 2,521 (0,48), 2,558 (0,75), 2,569 (0,62), 2,595 (1,12), 2,628 (0,49), 3,423 (0,53), 3,439 (0,95), 3,449 (0,62), 3,455 (0,75), 3,461 (0,76), 3,476 (0,70), 3,580 (0,60), 3,593 (1,14), 3,607 (0,63), 3,850 (0,41), 3,859 (0,62), 3,874 (1,06), 3,884 (0,72), 3,889 (0,69), 3,896 (0,71), 3,901 (0,67), 3,912 (0,60), 4,158 (0,41), 4,247 (0,41), 4,470 (0,46), 4,495 (0,88), 4,544 (0,89), 4,569 (0,47), 4,755 (8,51), 4,844 (1,10), 4,868 (2,16), 4,874 (0,98), 4,880 (0,97), 4,886 (0,71), 4,982 (1,43), 5,006 (1,07), 5,020 (0,41), 5,027 (0,47), 5,032 (0,47), 5,752 (4,50), 7,105 (1,46), 7,122 (9,73), 7,127 (9,02), 7,144 (1,29).

La configuración (5S) fue asignada sobre la base de la elucidación de la estructura cristalina para el Ejemplo 26, 108, 113, 157, 237, 358 y 454.

(5S)–5–[(1,1–Dioxido–1,3–tiazolidin–3–il)carbonil]–2–(4–metilbencil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona

Ejemplo 143

(5RS)–5–{[(3S)–3–(Difluorometil)pirrolidin–1–il]carbonil}–2–(4–metilbencil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (enantiómero 1)



Ácido (5RS)–2–(4–Metilbencil)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (enantiómero 1) (100 mg, 348 µmol) se cargó inicialmente en DMF (4,0 ml) y diclorometano (2,0 ml) a temperatura ambiente. Posteriormente, hexafluorofosfato de 1–[bis(dimetilamino)metilen]–1H–benzotriazol–1–io 3–óxido (172 mg, 452 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (160 µl, 900 µmol) se añadieron. Después de agitar durante 15 min, clorhidrato de (3S)–3–(difluorometil)pirrolidina (65,8 mg, 418 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 78,6 mg (58% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,47 min; MS (ESIpos): m /z = 391 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (500 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,665 (0,43), 1,676 (0,55), 1,709 (1,13), 1,829 (0,41), 1,934 (0,46), 1,943 (0,53), 1,950 (0,75), 1,959 (0,76), 1,984 (0,90), 1,994 (0,95), 2,005 (0,70), 2,013 (0,90), 2,026 (0,70), 2,034 (0,69), 2,041 (0,55), 2,046 (0,49), 2,053 (0,41), 2,115 (0,44), 2,271 (16,00), 2,517 (1,18), 2,574 (0,72), 2,583 (1,40), 2,593 (0,75), 2,617 (0,64), 3,270 (0,49), 3,286 (0,47), 3,295 (0,60), 3,341 (0,43), 3,437 (0,44), 3,454 (0,41), 3,479 (0,49), 3,516 (0,79), 3,533 (0,62), 3,542 (0,59), 3,610 (0,48), 3,647 (0,44), 4,707 (0,48), 4,715 (0,44), 4,722 (0,57), 4,728

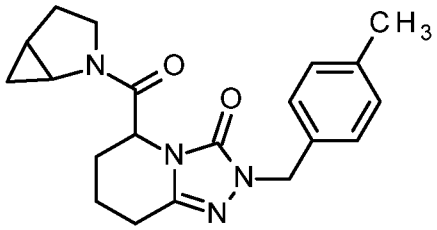
(0,96), 4,738 (3,89), 4,745 (3,45), 4,760 (0,44), 4,775 (0,87), 4,780 (0,80), 4,787 (0,40), 6,130 (0,51), 6,139 (0,54), 6,162 (0,52), 7,104 (1,25), 7,120 (10,70), 7,125 (10,23), 7,141 (1,15).

La configuración (5S) fue asignada sobre la base de la elucidación de la estructura cristalina para el Ejemplo 26, 108, 113, 157, 237, 358 y 454.

(5S)–5–{[(3S)–3–(Difluorometil)pirrolidin–1–il]carbonil}–2–(4–metilbencil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona

Ejemplo 144

(5RS)–5–[(cis)–2–Azabiciclo[3,1,0]hex–2–ilcarbonil]–2–(4–metilbencil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (mezcla diastereomérica; 2 isómeros)



Ácido (5RS)–2–(4–Metilbencil)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (enantiómero 1) (100 mg, 348 µmol) se cargó inicialmente en DMF (4,0 ml) y diclorometano (2,0 ml) a temperatura ambiente. Posteriormente, hexafluorofosfato de 1–[bis(dimetilamino)metilen]–1H–benzotriazol–1–io 3–óxido (172 mg, 452 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (160 µl, 900 µmol) se añadieron. Después de agitar durante 15 min, clorhidrato de cis–2–azabiciclo[3,1,0]hexano (racemato) (49,9 mg, 418 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 92,9 mg (76% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,41 min; MS (ESIpos): m /z = 353 $[M+H]^+$

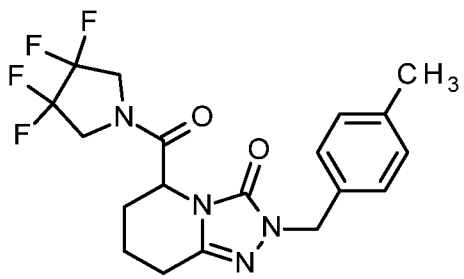
^{1}H–RMN (500 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 0,618 (0,56), 0,623 (0,56), 0,628 (0,79), 0,633 (0,69), 0,639 (0,64), 0,644 (0,61), 0,650 (0,49), 0,654 (0,45), 0,811 (0,53), 0,828 (0,52), 1,567 (0,43), 1,744 (0,75), 1,755 (0,95), 1,767 (1,00), 1,772 (0,92), 1,784 (0,62), 1,860 (0,57), 1,866 (0,43), 1,877 (0,51), 1,884 (0,64), 1,890 (0,41), 1,902 (0,42), 1,908 (0,42), 2,001 (0,55), 2,012 (0,48), 2,019 (0,70), 2,032 (0,79), 2,039 (0,78), 2,047 (0,76), 2,065 (0,53), 2,078 (0,41), 2,145 (0,74), 2,150 (0,68), 2,272 (15,30), 2,518 (0,58), 2,522 (0,77), 2,586 (1,07), 2,596 (0,62), 2,620 (0,47), 2,959 (0,55), 2,984 (0,56), 3,154 (0,42), 3,495 (0,42), 3,499 (0,40), 3,699 (0,42), 3,704 (0,67), 3,711 (0,88), 3,716 (0,65), 3,724 (0,71), 3,729 (0,78), 4,738 (1,92), 4,743 (2,32), 4,753 (3,33), 4,934 (0,45), 4,940 (0,46), 5,070 (0,56), 5,076 (0,65), 5,083 (0,61), 5,089 (0,52), 7,109 (0,79), 7,127 (16,00), 7,144 (0,66).

La configuración (5S) fue asignada sobre la base de la elucidación de la estructura cristalina para el Ejemplo 26, 108, 113, 157, 237, 358 y 454.

(5S)–5–[(cis)–2–Azabiciclo[3,1,0]hex–2–ilcarbonil]–2–(4–metilbencil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (mezcla diastereomérica; 2 isómeros)

Ejemplo 145

(5RS)–2–(4–Metilbencil)–5–[(3,3,4,4–tetrafluoropirrolidin–1–il)carbonil]–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (enantiómero 1)



Ácido (5RS)–2–(4–Metilbencil)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (enantiómero 1) (50,0 mg, 174 µmol) se cargó inicialmente en DMF (4,0 ml) y diclorometano (2,0 ml) a temperatura ambiente.

Posteriormente, hexafluorofosfato de 1–[bis(dimetilamino)metilen]–1H–benzotriazol–1–io 3–óxido (85,8 mg, 226 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (79 µl, 450 µmol) se añadieron. Después de agitar durante 15 min, clorhidrato de 3,3,4,4–tetrafluoropirrolidina (37,5 mg, 209 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 11,0 mg (15% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,68 min; MS (ESIpos): m /z = 413 $[M+H]^+$

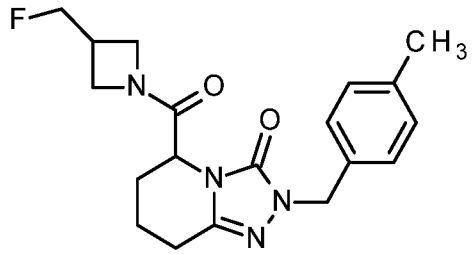
^{1}H–RMN (500 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,007 (0,56), 1,141 (2,17), 1,236 (0,42), 1,658 (0,47), 1,665 (0,57), 1,678 (0,56), 1,686 (0,71), 1,697 (0,83), 1,704 (0,92), 1,716 (0,72), 1,726 (0,43), 1,952 (0,43), 1,958 (0,45), 1,964 (0,44), 1,972 (0,62), 1,980 (0,69), 1,986 (0,74), 1,993 (0,62), 2,048 (0,50), 2,054 (0,48), 2,061 (0,69), 2,069 (0,65), 2,076 (0,65), 2,082 (0,64), 2,090 (0,45), 2,116 (0,98), 2,271 (16,00), 2,481 (0,93), 2,514 (0,53), 2,518 (0,54), 2,562 (1,05), 2,568 (1,04), 2,580 (1,52), 2,591 (1,69), 2,601 (0,83), 2,624 (0,53), 4,007 (0,64), 4,037 (0,76), 4,105 (0,74), 4,132 (0,59), 4,411 (0,54), 4,440 (0,52), 4,620 (0,73), 4,646 (0,65), 4,716 (0,43), 4,747 (4,79), 4,752 (4,59), 4,783 (0,41), 4,830 (1,29), 4,838 (1,55), 4,842 (1,66), 4,851 (1,23), 7,104 (1,48), 7,109 (0,84), 7,116 (1,66), 7,121 (10,49), 7,126 (9,73), 7,143 (1,20).

La configuración (5S) fue asignada sobre la base de la elucidación de la estructura cristalina para el Ejemplo 26, 108, 113, 157, 237, 358 y 454.

(5S)–2–(4–Metilbencil)–5–[(3,3,4,4–tetrafluoropirrolidin–1–il)carbonil]–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona

Ejemplo 146

(5RS)–5–{[3–(Fluorometil)azetidin–1–il]carbonil}–2–(4–metilbencil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (enantiómero 1)



Ácido (5RS)–2–(4–Metilbencil)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (enantiómero 1) (50,0 mg, 174 µmol) se cargó inicialmente en DMF (2,0 ml) y diclorometano (1,0 ml) a temperatura ambiente. Posteriormente, hexafluorofosfato de 1–[bis(dimetilamino)metilen]–1H–benzotriazol–1–io 3–óxido (85,8 mg, 226 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (79 µl, 450 µmol) se añadieron. Después de agitar durante 15 min, trifluoroacetato de 3–(fluorometil)azetidina (42,4 mg, 209 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 23,2 mg (37% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,31 min; MS (ESIpos): m /z = 359 $[M+H]^+$

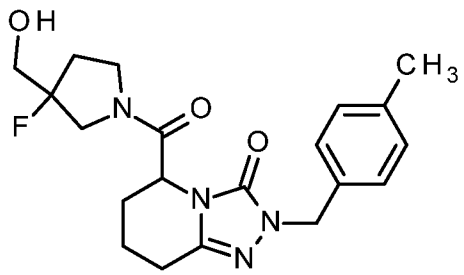
^{1}H–RMN (500 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,007 (0,41), 1,683 (0,67), 1,694 (1,11), 1,705 (1,36), 1,715 (1,05), 1,725 (0,44), 1,911 (0,49), 1,917 (0,52), 1,923 (0,43), 1,986 (0,51), 1,993 (0,63), 2,001 (0,62), 2,005 (0,47), 2,014 (0,63), 2,270 (16,00), 2,514 (0,90), 2,518 (0,75), 2,521 (0,42), 2,526 (0,57), 2,563 (0,66), 2,573 (1,35), 2,584 (0,65), 2,607 (0,56), 3,639 (0,50), 3,650 (0,50), 3,659 (0,56), 3,670 (0,52), 3,704 (0,47), 3,716 (0,48), 3,724 (0,56), 3,735 (0,52), 3,921 (0,43), 3,939 (0,70), 3,963 (0,59), 3,974 (0,57), 3,980 (0,62), 3,991 (0,87), 4,007 (0,80), 4,110 (0,43), 4,122 (0,48), 4,128 (0,56), 4,139 (0,50), 4,252 (0,44), 4,269 (0,79), 4,399 (0,45), 4,416 (0,86), 4,488 (0,61), 4,497 (1,30), 4,500 (1,08), 4,505 (1,00), 4,509 (1,33), 4,518 (1,67), 4,530 (1,10), 4,545 (1,22), 4,556 (1,11), 4,613 (1,09), 4,624 (1,10), 4,639 (1,18), 4,651 (1,12), 4,744 (6,33), 7,107 (0,78), 7,125 (13,27), 7,137 (0,43), 7,142 (0,70).

La configuración (5S) fue asignada sobre la base de la elucidación de la estructura cristalina para el Ejemplo 26, 108, 113, 157, 237, 358 y 454.

(5S)–5–{[3–(Fluorometil)azetidin–1–il]carbonil}–2–(4–metilbencil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona

Ejemplo 147

(5RS)–5–{[(3RS)–3–Fluoro–3–(hidroximetil)pirrolidin–1–il]carbonil}–2–(4–metilbencil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (mezcla diastereomérica; 2 isómeros)



Ácido (5RS)–2–(4–Metilbencil)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (enantiómero 1) (100 mg, 348 µmol) se cargó inicialmente en DMF (4,0 ml) y diclorometano (2,0 ml) a temperatura ambiente. Posteriormente, hexafluorofosfato de 1–[bis(dimetilamino)metilen]–1H–benzotriazol–1–io 3–óxido (172 mg, 452 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (160 µl, 900 µmol) se añadieron. Después de agitar durante 15 min, clorhidrato de [(3RS)–3–fluoropirrolidin–3–il]metanol (racemato) (65,0 mg, 418 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 62,8 mg (46% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,17 min; MS (ESIpos): m /z = 389 $[M+H]^+$

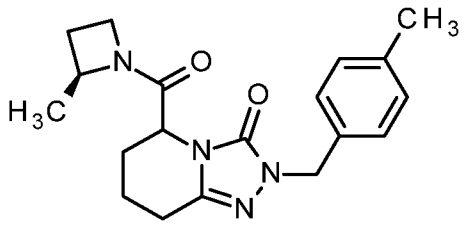
^{1}H–RMN (500 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,007 (0,53), 1,670 (0,41), 1,676 (0,41), 1,685 (0,45), 1,696 (0,56), 1,705 (0,77), 1,716 (1,02), 1,723 (1,05), 1,733 (0,76), 1,973 (0,72), 1,994 (0,76), 2,010 (0,86), 2,023 (0,60), 2,040 (0,73), 2,052 (0,91), 2,064 (0,73), 2,073 (0,74), 2,121 (0,50), 2,132 (0,55), 2,136 (0,56), 2,272 (16,00), 2,514 (0,86), 2,518 (0,81), 2,521 (0,89), 2,577 (0,67), 2,586 (1,31), 2,595 (0,76), 2,619 (0,58), 3,367 (0,42), 3,395 (0,47), 3,437 (0,52), 3,464 (0,64), 3,488 (0,64), 3,516 (0,43), 3,556 (0,83), 3,569 (0,40), 3,584 (0,63), 3,600 (0,63), 3,620 (1,19), 3,656 (1,64), 3,675 (0,69), 3,681 (0,94), 3,697 (0,57), 3,703 (0,49), 3,724 (0,53), 3,737 (0,53), 3,750 (0,57), 3,759 (0,61), 3,773 (0,41), 4,656 (0,40), 4,705 (0,49), 4,725 (0,57), 4,736 (3,09), 4,744 (4,56), 4,753 (1,96), 4,760 (0,52), 4,766 (0,52), 4,773 (0,46), 4,832 (0,44), 4,837 (0,47), 5,241 (0,50), 7,103 (0,89), 7,108 (1,04), 7,120 (7,69), 7,125 (11,68), 7,142 (0,91).

La configuración (5S) fue asignada sobre la base de la elucidación de la estructura cristalina para el Ejemplo 26, 108, 113, 157, 237, 358 y 454.

(5S)–5–{[(3RS)–3–Fluoro–3–(hidroximetil)pirrolidin–1–il]carbonil}–2–(4–metilbencil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (mezcla diastereomérica; 2 isómeros)

Ejemplo 148

(5RS)–5–{[(2S)–2–Metilazetidin–1–il]carbonil}–2–(4–metilbencil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (enantiómero 1)



Ácido (5RS)–2–(4–Metilbencil)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (enantiómero 1) (100 mg, 348 µmol) se cargó inicialmente en DMF (4,0 ml) y diclorometano (2,0 ml) a temperatura ambiente. Posteriormente, hexafluorofosfato de 1–[bis(dimetilamino)metilen]–1H–benzotriazol–1–io 3–óxido (172 mg, 452 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (160 µl, 900 µmol) se añadieron. Después de agitar durante 15 min, clorhidrato de (2S)–2–metilazetidina (44,9 mg, 418 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 70,3 mg (59% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,36 min; MS (ESIpos): m /z = 341 $[M+H]^+$

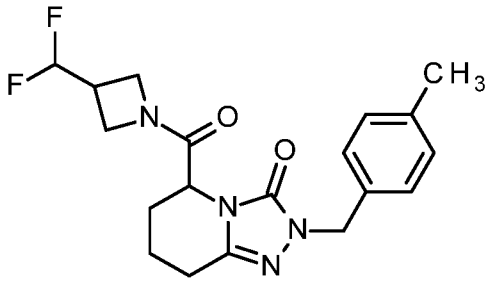
^{1}H–RMN (500 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,314 (3,24), 1,326 (3,25), 1,349 (1,64), 1,361 (1,62), 1,450 (1,44), 1,462 (1,41), 1,520 (1,03), 1,533 (1,02), 1,706 (1,29), 1,797 (0,63), 1,803 (0,73), 1,815 (0,86), 1,819 (0,85), 1,826 (0,82), 1,838 (0,72), 1,849 (0,51), 1,917 (0,49), 1,924 (0,51), 1,933 (0,42), 1,987 (0,52), 2,001 (0,52), 2,008 (0,53), 2,017 (0,46), 2,270 (16,00), 2,395 (0,54), 2,401 (0,60), 2,413 (0,61), 2,418 (0,61), 2,434 (0,49), 2,517 (0,78), 2,522 (0,97), 2,557 (0,73), 2,567 (1,38), 2,576 (0,76), 2,601 (0,57), 4,120 (0,46), 4,132 (0,46), 4,207 (0,60), 4,220 (0,64), 4,238 (0,42), 4,329 (0,43), 4,340 (0,59), 4,357 (0,58), 4,370 (0,61), 4,423 (0,90), 4,431 (1,03), 4,435 (1,11), 4,443 (0,76), 4,681 (0,41), 4,697 (0,42), 4,712 (0,94), 4,728 (1,99), 4,743 (3,47), 4,756 (0,78), 4,776 (0,69), 7,107 (0,87), 7,126 (13,90), 7,142 (0,72).

La configuración (5S) fue asignada sobre la base de la elucidación de la estructura cristalina para el Ejemplo 26, 108, 113, 157, 237, 358 y 454.

(5S)–5–{[(2S)–2–Metilazetidin–1–il]carbonil}–2–(4–metilbencil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona

Ejemplo 149

(5RS)–5–{[3–(Difluorometil)azetidin–1–il]carbonil}–2–(4–metilbencil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (enantiómero 1)



Ácido (5RS)–2–(4–Metilbencil)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (enantiómero 1) (50,0 mg, 174 µmol) se cargó inicialmente en DMF (4,0 ml) y diclorometano (2,0 ml) a temperatura ambiente. Posteriormente, hexafluorofosfato de 1–[bis(dimetilamino)metilen]–1H–benzotriazol–1–io 3–óxido (85,8 mg, 226 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (79 µl, 450 µmol) se añadieron. Después de agitar durante 15 min, clorhidrato de 3–(difluorometil)azetidina (30,0 mg, 209 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_18, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 32,3 mg (48% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,76 min; MS (ESIpos): m /z = 377 $[M+H]^+$

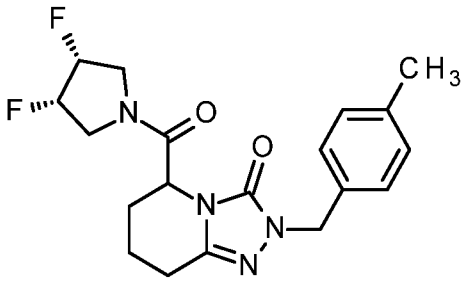
^{1}H–RMN (500 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,676 (0,59), 1,696 (1,28), 1,705 (1,35), 1,714 (1,08), 1,912 (0,46), 1,949 (0,44), 1,984 (0,48), 1,996 (0,65), 2,004 (0,71), 2,012 (0,62), 2,016 (0,60), 2,024 (0,53), 2,270 (16,00), 2,519 (1,23), 2,568 (0,69), 2,577 (1,28), 2,586 (0,71), 2,610 (0,51), 2,689 (1,41), 2,889 (0,42), 3,178 (0,43), 3,186 (0,44), 3,196 (0,46), 3,204 (0,40), 3,775 (0,53), 3,786 (0,55), 3,796 (0,64), 3,806 (0,59), 3,846 (0,43), 3,858 (0,47), 3,866 (0,64), 3,878 (0,59), 3,941 (0,56), 3,959 (0,84), 4,017 (0,59), 4,036 (0,95), 4,055 (0,48), 4,111 (0,55), 4,122 (0,60), 4,129 (0,64), 4,139 (0,56), 4,272 (1,16), 4,275 (1,15), 4,284 (0,93), 4,293 (0,92), 4,434 (0,55), 4,452 (1,03), 4,470 (0,47), 4,518 (1,08), 4,528 (1,66), 4,538 (1,06), 4,746 (7,75), 6,314 (0,51), 6,322 (0,52), 6,352 (0,57), 6,361 (0,56), 7,106 (1,00), 7,124 (14,14), 7,141 (0,85).

La configuración (5S) fue asignada sobre la base de la elucidación de la estructura cristalina para el Ejemplo 26, 108, 113, 157, 237, 358 y 454.

(5S)–5–{[3–(Difluorometil)azetidin–1–il]carbonil}–2–(4–metilbencil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona

Ejemplo 150

(5RS)–5–{[cis–3,4–Difluoropirrolidin–1–il]carbonil}–2–(4–metilbencil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (enantiómero 1)



Ácido (5RS)–2–(4–Metilbencil)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (enantiómero 1) (100 mg, 348 µmol) se cargó inicialmente en DMF (8,0 ml) y diclorometano (4,0 ml) a temperatura ambiente. Posteriormente, hexafluorofosfato de 1–[bis(dimetilamino)metilen]–1H–benzotriazol–1–io 3–óxido (172 mg, 452 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (160 µl, 900 µmol) se añadieron. Después de agitar durante 15 min, clorhidrato de cis–3,4–difluoropirrolidina (60,0 mg, 418 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 97,6 mg (75% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 1,03 min; MS (ESIpos): m /z = 377 $[M+H]^+$

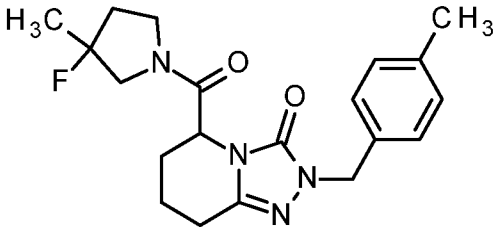
^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 0,008 (0,52), 1,636 (0,49), 1,643 (0,54), 1,668 (0,75), 1,678 (0,74), 1,695 (0,84), 1,707 (1,04), 1,717 (0,98), 1,730 (0,79), 1,949 (0,69), 1,957 (0,59), 1,974 (0,44), 1,996 (0,88), 2,005 (0,65), 2,022 (0,54), 2,031 (0,62), 2,039 (0,67), 2,047 (0,64), 2,056 (0,56), 2,066 (0,49), 2,074 (0,53), 2,082 (0,46), 2,272 (16,00), 2,522 (1,21), 2,558 (0,95), 2,571 (1,24), 2,585 (1,60), 2,597 (0,90), 2,628 (0,53), 3,485 (0,56), 3,493 (0,47), 3,506 (0,41), 3,514 (0,43), 3,523 (0,49), 3,533 (0,69), 3,541 (0,64), 3,575 (0,43), 3,612 (0,45), 3,626 (0,52), 3,668 (0,51), 3,681 (0,72), 3,688 (0,61), 3,701 (0,94), 3,714 (0,56), 3,724 (0,66), 3,733 (0,53), 3,753 (0,60), 3,766 (0,54), 3,865 (0,45), 3,924 (0,44), 3,938 (0,50), 3,973 (0,48), 3,987 (0,48), 4,172 (0,59), 4,703 (0,41), 4,743 (7,59), 4,750 (3,74), 4,768 (1,29), 4,779 (1,99), 4,789 (1,52), 5,254 (0,49), 5,265 (0,49), 5,275 (0,55), 5,284 (0,44), 5,338 (0,40), 5,349 (0,42), 5,375 (0,53), 5,387 (0,60), 5,398 (0,49), 5,407 (0,49), 5,415 (0,44), 5,457 (0,42), 5,470 (0,40), 5,479 (0,42), 7,096 (0,75), 7,102 (0,98), 7,117 (6,91), 7,123 (13,48), 7,144 (1,02).

La configuración (5S) fue asignada sobre la base de la elucidación de la estructura cristalina para el Ejemplo 26, 108, 113, 157, 237, 358 y 454.

(5S)–5–{[cis–3,4–Difluoropirrolidin–1–il]carbonil}–2–(4–metilbencil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona

Ejemplo 151

(5RS)–5–{[(3RS)–3–Fluoro–3–metilpirrolidin–1–il]carbonil}–2–(4–metilbencil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (mezcla diastereomérica; 2 isómeros)



Ácido (5RS)–2–(4–Metilbencil)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (enantiómero 1) (100 mg, 348 µmol) se cargó inicialmente en DMF (8,0 ml) y diclorometano (4,0 ml) a temperatura ambiente. Posteriormente, hexafluorofosfato de 1–[bis(dimetilamino)metilen]–1H–benzotriazol–1–io 3–óxido (172 mg, 452 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (160 µl, 900 µmol) se añadieron. Después de agitar durante 15 min, clorhidrato de (3RS)–3–fluoro–3–metilpirrolidina (racemato) (58,3 mg, 418 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 97,9 mg (75% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 1,06 min; MS (ESIpos): m /z = 373 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,008 (0,81), 0,008 (0,67), 1,487 (2,19), 1,496 (2,37), 1,505 (2,23), 1,521 (2,02), 1,539 (2,25), 1,548 (2,39), 1,557 (2,22), 1,573 (1,99), 1,717 (1,18), 1,971 (0,64), 1,983 (0,87), 1,994 (0,92),

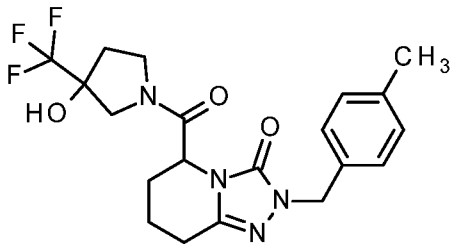
2,041 (0,65), 2,065 (0,84), 2,102 (0,67), 2,199 (0,44), 2,222 (0,52), 2,272 (16,00), 2,558 (0,72), 2,583 (1,28), 2,625 (0,46), 3,335 (0,59), 3,354 (0,54), 3,370 (0,45), 3,525 (0,49), 3,552 (0,51), 3,572 (0,69), 3,613 (0,67), 3,631 (0,55), 3,643 (0,63), 3,660 (0,57), 3,679 (0,57), 3,729 (0,64), 3,750 (0,40), 3,951 (0,55), 3,973 (0,40), 4,718 (0,47), 4,724 (0,59), 4,745 (6,15), 4,765 (0,40), 4,824 (0,41), 4,831 (0,44), 7,101 (0,69), 7,124 (13,52), 7,145 (0,82).

La configuración (5S) fue asignada sobre la base de la elucidación de la estructura cristalina para el Ejemplo 26, 108, 113, 157, 237, 358 y 454.

(5S)–5–{[(3RS)–3–Fluoro–3–metilpirrolidin–1–il]carbonil}–2–(4–metilbencil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (mezcla diastereomérica; 2 isómeros)

Ejemplo 152

(5RS)–5–{[(3RS)–3–Hidroxi–3–(trifluorometil)pirrolidin–1–il]carbonil}–2–(4–metilbencil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (mezcla diastereomérica; 2 isómeros)



Ácido (5RS)–2–(4–Metilbencil)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (enantiómero 1) (100 mg, 348 µmol) se cargó inicialmente en DMF (8,0 ml) y diclorometano (4,0 ml) a temperatura ambiente. Posteriormente, hexafluorofosfato de 1–[bis(dimetilamino)metilen]–1H–benzotriazol–1–io 3–óxido (172 mg, 452 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (160 µl, 900 µmol) se añadieron. Después de agitar durante 15 min, (3RS)–3–(trifluorometil)pirrolidin–3–ol (racemato) (64,8 mg, 418 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 110 mg (73% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 1,06 min; MS (ESIpos): m /z = 425 $[M+H]^+$

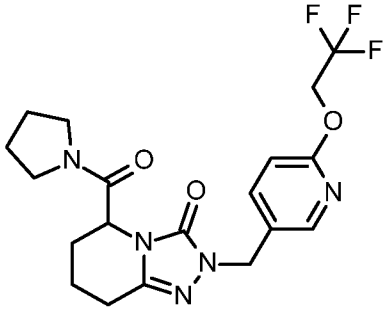
^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,008 (0,70), 0,008 (0,56), 1,664 (0,42), 1,674 (0,50), 1,687 (0,58), 1,719 (1,06), 1,979 (0,80), 1,997 (0,55), 2,015 (0,85), 2,031 (1,20), 2,060 (0,60), 2,077 (0,73), 2,101 (0,91), 2,111 (0,73), 2,124 (0,84), 2,243 (0,48), 2,272 (16,00), 2,299 (0,41), 2,523 (0,93), 2,577 (0,98), 2,588 (1,35), 2,600 (0,67), 2,630 (0,49), 3,444 (0,70), 3,476 (1,14), 3,492 (0,90), 3,539 (1,03), 3,572 (0,71), 3,585 (0,70), 3,617 (0,50), 3,678 (0,77), 3,707 (0,78), 3,733 (0,51), 3,753 (0,43), 3,761 (0,78), 3,778 (0,56), 3,802 (0,94), 3,840 (0,65), 3,868 (0,45), 4,743 (5,23), 4,748 (5,82), 4,769 (0,84), 4,779 (0,40), 4,836 (0,45), 4,842 (0,49), 6,549 (1,70), 6,564 (1,56), 6,615 (1,15), 6,631 (1,25), 7,099 (0,87), 7,124 (12,86), 7,146 (0,94).

La configuración (5S) fue asignada sobre la base de la elucidación de la estructura cristalina para el Ejemplo 26, 108, 113, 157, 237, 358 y 454.

(5S)–5–{[(3RS)–3–Hidroxi–3–(trifluorometil)pirrolidin–1–il]carbonil}–2–(4–metilbencil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (mezcla diastereomérica; 2 isómeros)

Ejemplo 153

(5RS)–5–(Pirrolidin–1–ilcarbonil)–2–{[6–(2,2,2–trifluoroetoxi)piridin–3–il]metil}–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (racemato)



Bajo argón, 2,2,2–trifluoroetanol (180 µl, 2,5 mmol) se disolvieron en 3 ml de DMF (secada sobre tamiz molecular). A 0 °C, hidruro de sodio (101 mg, 60% de pureza, 2,52 mmol) se añadió y la mezcla se agitó a 0 °C durante otras 30 min. Después de la adición de (5RS)–2–[(6–cloropiridin–3–il)metil]–5–(pirrolidin–1–ilcarbonil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (racemato) (210 mg, 87% de pureza, 505 µmol), disuelto en 1 ml de DMF, la mezcla se agitó a 60 °C durante 3 días.

Para ulterior conversión, primer se disolvió más 2,2,2–trifluoroetanol (180 µl, 2,5 mmol) en 1 ml de DMF, luego hidruro de sodio (101 mg, 60% de pureza, 2,52 mmol) se añadió a 0 °C y la mezcla se agitó a 0 °C durante otras 30 min. La solución reactiva así formada luego se añadió a la solución de lote principal y el último se agitó a 60 °C durante otras 48 h.

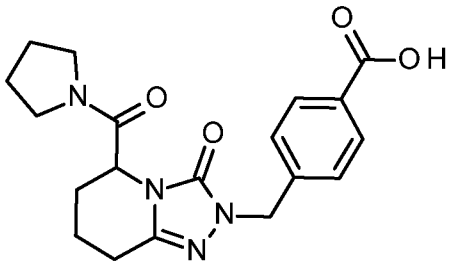
Para la elaboración, la mezcla enfriada se mezcló con agua, saturada con cloruro de sodio y se extrajo repetidamente con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El residuo restante se purificó por HPLC preparativa (columna: Chromatorex, 125 x 30 mm 10 µm. Tasa de flujo: 50 ml/min. Gradiente (A = agua + 0,1% de ácido fórmico, B = acetonitrilo). Tiempo de corrida por separación 38 min. Detección: 210 nm => 0 min 0% de B, 6 min 10% de B, 27 min 95% de B, 38 min 95 % de B, 40 min 0% de B =>). Por liofilización de las fracciones que contenían producto, 24,4 mg (11% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,47 min; MS (ESIpos): m /z = 426 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d_6): δ [ppm] = 1,59 – 1,84 (m, 4H), 1,86 – 2,10 (m, 4H), 2,45 – 2,65 (m, 2H, parcialmente cubierto por señal de solvente), 3,20 – 3,41 (m, 2H, parcialmente superpuesto por señal de agua), 3,46 (dt, 1H), 3,62 (dt, 1H), 4,73 (dd, 1H), 4,81 (s, 2H), 4,98 (q, 2H), 6,97 (d, 1H), 7,67 (dd, 1H), 8,08 (d, 1H).

Ejemplo 154

Ácido 4–{[(5RS)–3–Oxo–5–(pirrolidin–1–ilcarbonil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–2(3H)–il]metil}benzoico (racemato)



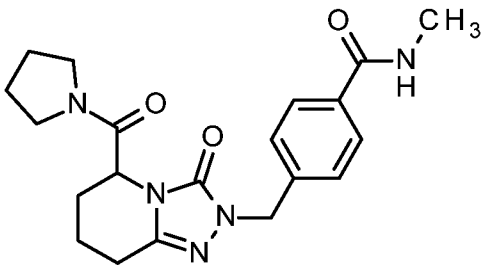
4–{[(5RS)–3–oxo–5–(pirrolidin–1–ilcarbonil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–2(3H)–il]metil}benzoato de ter–butilo (racemato) (245 mg, 574 µmol) se disolvió en 5 ml de diclorometano. Después de la adición de 750 µl (9,7 mmol) de ácido trifluoroacético, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Para la elaboración, la mezcla se mezcló con 3 N solución acuosa de hidróxido de sodio mientras se enfriaba con un baño de hielo y la agitación vigorosa y así se ajustó a pH 3. Después de dilución con diclorometano/agua y extracción, la fase orgánica se removió, luego la fase acuosa se extrajo dos veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron y se liberaron del solvente residual a presión reducida. En esta forma, se obtuvieron 195 mg (92% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,58 min; MS (ESIpos): m /z = 371 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d_6): δ [ppm] = 1,62 – 1,84 (m, 4H), 1,89 – 2,10 (m, 4H), 2,52 – 2,67 (m, 2H, parcialmente cubierto por señal de solvente), 3,22 – 3,41 (m, 2H, parcialmente superpuesto por señal de agua), 3,47 (dt, 1H), 3,62 (dt, 1H), 4,75 (dd, 1H), 4,84 – 4,94 (m, 2H), 7,31 – 7,36 (m, 2H), 7,88 – 7,93 (m, 2H), 12,92 (br s, 1H).

Ejemplo 155

N–Metil–4–{[(5RS)–3–oxo–5–(pirrolidin–1–ilcarbonil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–2(3H)–il]metil}benzamida (racemato)



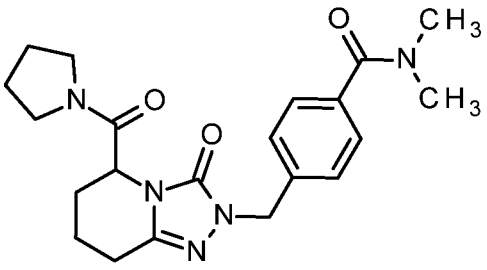
Ácido 4–{[(5RS)–3–Oxo–5–(pirrolidin–1–ilcarbonil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–2(3H)–il]metil}benzoico (racemato) (78,0 mg, 211 µmol) se cargó inicialmente en 2,5 ml de diclorometano, luego HATU (160 mg, 421 µmol), N,N–diisopropiletilamina (73 µl, 420 µmol) y metilamina, 33% en etanol (31 µl, 250 µmol) se añadieron. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Más metilamina, 33% en etanol (13 µl, 110 µmol), se añadió y la mezcla se dejó agitar a temperatura ambiente durante otras 5 h. Para la elaboración, la mezcla se diluyó con diclorometano/agua, se acidificó con ácido clorhídrico acuoso 1 N y se extrajo y la fase orgánica se removió. La fase acuosa se extrajo dos veces más con diclorometano, luego las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron y solventes residuales se eliminaron a presión reducida. El producto crudo se separó por HPLC preparativa (instrumento: sistema Waters Prep LC/MS, columna: Phenomenex Kinetex C_{18} 5 µm 100 x 30 mm; eluyente A : agua, eluyente B : acetonitrilo, tasa de flujo: 65 ml/min plus 5 ml de 2% de ácido fórmico en agua, temperatura ambiente, longitud de onda 200–400 nm, en la columna de inyección (inyección completa); perfil de gradiente: 0 a 2 min 10% de eluyente B, 2 a 2,2 min al 20% de eluyente B, 2,2 a 7 min al 60% de eluyente B, 7 a 7,5 min al 92% de eluyente B, 7,5 a 9 min a 92% de B). Por combinación de las fracciones liofilizadas que contenían producto, se obtuvieron 2,00 mg (2,5% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 12): R_t = 1,00 min; MS (ESIpos): m /z = 384 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (500 MHz, DMSO–d_6): δ [ppm] = 1,62 – 1,83 (m, 4H), 1,87 – 2,11 (m, 4H), 2,47 – 2,67 (m, 2H, parcialmente cubierto por señal de solvente), 2,62 (dt, 1H), 2,77 (d, 3H), 3,23 – 3,40 (m, 2H, parcialmente superpuesto por señal de agua), 3,47 (dt, 1H), 3,62 (dt, 1H), 4,75 (dd, 1H), 4,85 (s, 2H), 7,28 (d, 2H), 7,78 (d, 2H), 8,39 (br q, 1H).

Ejemplo 156

N,N–Dimetil–4–{[(5RS)–3–oxo–5–(pirrolidin–1–ilcarbonil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–2(3H)–il]metil}benzamida (racemato)



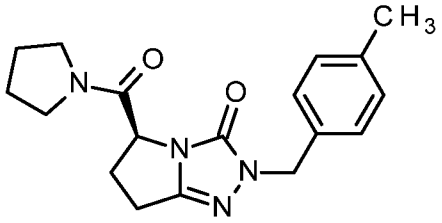
Ácido 4–{[(5RS)–3–Oxo–5–(pirrolidin–1–ilcarbonil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–2(3H)–il]metil}benzoico (racemato) (78,0 mg, 211 µmol) se cargó inicialmente en 2,5 ml de diclorometano, luego HATU (160 mg, 421 µmol), N,N–diisopropiletilamina (73 µl, 420 µmol) y dimetilamina, 2 M en THF (126 µl, 252 µmol), se añadieron. La mezcla se agitó a temperatura ambiente a primero durante 4 h, luego durante un fin de semana. Furter dimetilamina, 2 M en THF (105 µl, 210 µmol), se añadió y la mezcla se dejó agitar a temperatura ambiente durante otras 54 h. Para la elaboración, la mezcla se diluyó con diclorometano/agua, se acidificó con ácido clorhídrico acuoso 1 N y se extrajo y la fase orgánica se removió. La fase acuosa se extrajo dos veces más con diclorometano, luego las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron y solventes residuales se eliminaron a presión reducida. El producto crudo se disolvió en acetonitrilo/agua y se separó por HPLC preparativa (columna: Kromasil C_{18}, 125 x 30 mm, 10 µm, eluyente: acetonitrilo (B)/agua + 0,1% de TFA (A), gradiente: 0 min 90% de A, 6 min 90% de A, 18 min 5% de A, 20 min 5% de A, 21 min 90% de A, tasa de flujo: 75 ml/min, detector: 210 nm). Al combinar las fracciones con contenido de producto y remover los solventes a presión reducida, 36,7 mg (42% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 0,95 min; MS (ESIpos): m /z = 398 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d_6): δ [ppm] = 1,62 – 1,84 (m, 4H), 1,87 – 2,11 (m, 4H), 2,46 – 2,69 (m, 2H, parcialmente cubierto por señal de solvente), 2,90 (br s, 3H), 2,97 (br s, 3H), 3,26 (dt, 1H), 3,36 (dt, 1H), 3,47 (dt, 1H), 3,62 (dt, 1H, parcialmente superpuesto por señal de agua), 4,75 (dd, 1H), 4,85 (s, 2H), 7,24 – 7,29 (m, 2H), 7,34 – 7,39 (m, 2H).

Ejemplo 157

(5S)–2–(4–Metilbencil)–5–(pirrolidin–1–ilcarbonil)–2,5,6,7–tetrahidro–3H–pirrolo[2,1–c][1,2,4]triazol–3–ona (enantiómero)



Ácido (5S)–2–(4–Metilbencil)–3–oxo–2,5,6,7–tetrahidro–3H–pirrolo[2,1–c][1,2,4]triazol–5–carboxílico (enantiómero) (50,0 mg, 183 µmol) se cargó inicialmente en DMF (2,2 ml) y diclorometano (1,1 ml) a temperatura ambiente. Posteriormente, hexafluorofosfato de 1–[bis(dimetilamino)metilen]–1H–benzotriazol–1–io 3–óxido (90,2 mg, 238 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (64 µl, 370 µmol) se añadieron. Después de agitar durante 15 min, pirrolidina (15,6 mg, 220 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se mezcló con agua y acetato de etilo. La fase orgánica se removió y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó luego por HPLC preparativa quiral [preparación de la muestra: 37 mg disuelto en 1 ml de acetonitrilo; volumen de inyección: 0,20 ml; columna: Daicel Chiralpak® AD–H 5 µm, 250 x 20 mm; eluyente: n–heptano/etanol: 30:70; tasa de flujo: 20 ml/min; temperatura 23 ºC; detección UV: 220 nm]. Se obtuvieron 19 mg (31% de la teoría) del compuesto del título.

HPLC quiral analítica: R_t = 3,49 min, e.e. = 99,9% [columna: Daicel Chiralcel® AD–3 3µm 50 x 4,6 mm; eluyente: n–heptano/i–propanol 1:1, 0,2% de ácido trifluoroacético, 1% agua; tasa de flujo: 1 ml/min; detección UV: 220 nm

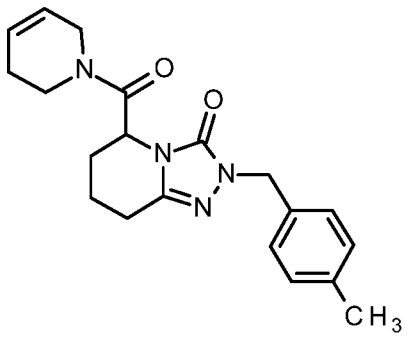
LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,70 min; MS (ESIpos): m /z = 327 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,008 (2,92), 0,008 (2,77), 1,781 (0,76), 1,798 (1,57), 1,816 (1,43), 1,832 (0,52), 1,887 (0,43), 1,903 (1,35), 1,919 (1,69), 1,936 (1,00), 2,274 (9,31), 2,327 (0,50), 2,366 (0,66), 2,377 (0,48), 2,388 (0,45), 2,524 (1,50), 2,670 (1,06), 2,685 (0,85), 2,693 (1,02), 2,706 (1,21), 2,715 (1,32), 2,748 (0,45), 2,755 (0,48), 2,786 (0,55), 2,808 (0,43), 3,291 (0,62), 3,309 (1,49), 3,328 (1,53), 3,345 (0,62), 3,396 (0,72), 3,403 (0,49), 3,414 (0,42), 3,421 (0,84), 3,438 (0,42), 3,527 (1,79), 3,646 (2,87), 3,663 (3,01), 3,688 (2,02), 3,705 (1,07), 4,698 (0,41), 4,736 (2,51), 4,748 (2,52), 4,897 (0,83), 4,905 (0,63), 4,919 (0,97), 4,925 (0,62), 7,137 (16,00).

La configuración (5S) fue asignada sobre la base de la elucidación de la estructura cristalina para el Ejemplo 157.

Ejemplo 158

(5RS)–5–(3,6–Dihidropiridin–1(2H)–ilcarbonil)–2–(4–metilbencil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (racemato)



1,2,3,6–Tetrahidropiridina (8,3 mg, 0,10 mmol) se cargó inicialmente en una cavidad de una placa de microtitulación de 96 cavidades y (5RS)–2–(4–metilbencil)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico

(racemato) (28,7 mg, 0,10 mmol) y HATU (49,4 mg, 0,13 mmol), disuelto en 0,8 ml de DMF, se añadieron. 50 µl de 4–metilmorfolina se añadieron y la placa de microtitulación se cerró y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Posteriormente, la mezcla se filtró y el filtrado se separó por LC–MS preparativa.

(MS instrumento: Waters, HPLC instrumento: Waters (columna Waters X–Bridge C_18, 19 mm x 50 mm, 5 µm, eluyente A: agua, eluyente B: acetonitrilo (ULC) con gradiente; tasa de flujo: 38,5 ml/min; modificador: amoníaco acuoso al 5%, tasa de flujo: 1,5 ml/min; detección UV: DAD; 210–400 nm)

o:

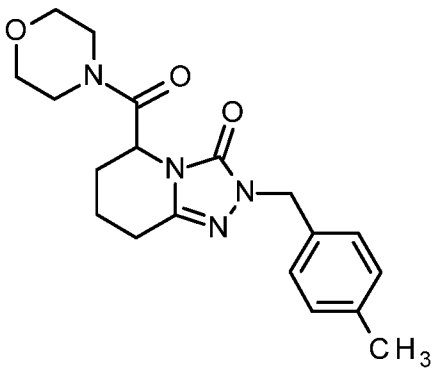
MS instrumento: Waters, HPLC instrumento: Waters (columna Phenomenex Luna 5µ C_18(2) 100A, AXIA Tech. 50 x 21,2 mm, eluyente A: agua, eluyente B: acetonitrilo (ULC), con gradiente; tasa de flujo: 38,5 ml/min; modificador: ácido fórmico acuoso al 10%, tasa de flujo: 1,5 ml/min; detección UV: DAD; 210–400 nm)

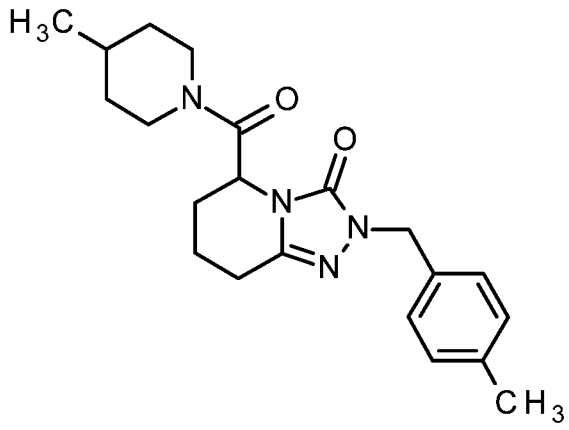
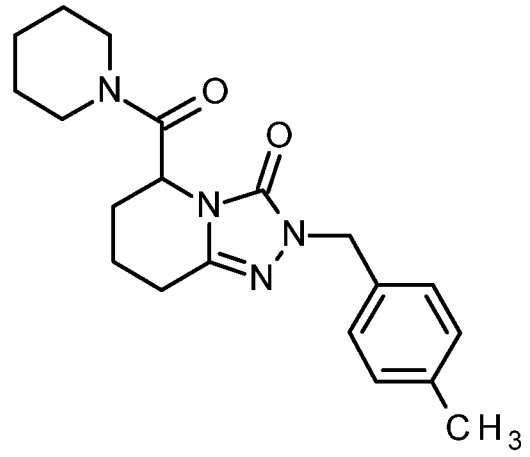
Las fracciones que contenían el producto se concentraron por medio de un secador centrífugo. El residuo de todas las fracciones del producto se disolvió en un total de 1,8 ml de DMSO, se combinó y se concentró otra vez. En esta forma, se obtuvieron 19,8 mg (56% de la teoría) del compuesto del título.

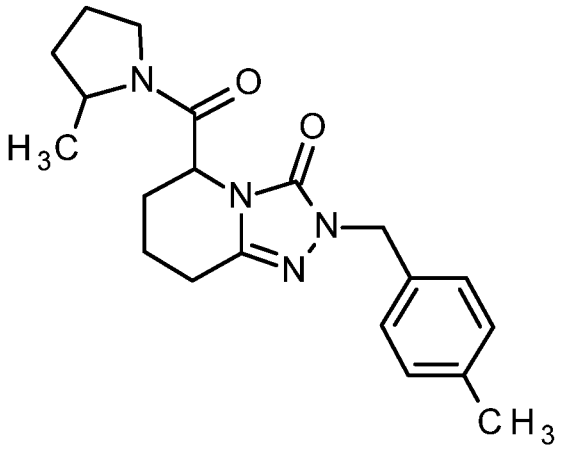
LC/MS (Procedimiento 13): R_t = 0,95 min, MS (ESIpos): m/z = 353 [M+H]+.

Por analogía al Ejemplo 158, se prepararon los compuestos de ejemplo mostrados en la Tabla 1.

Tabla 1

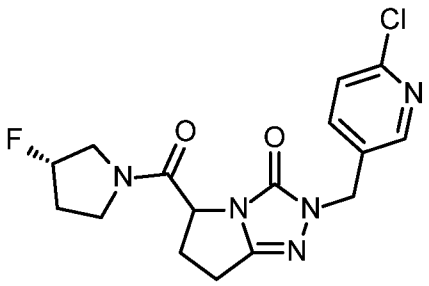
Ejemplo	Nombre IUPAC / estructura (rendimiento)	Datos analíticos
Ejemplo 159	(5RS)–2–(4–Metilbencil)–5–(morfolin–4–ilcarbonil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (racemato)  (19,9 mg, 56% de la teoría)	LC–MS (Procedimiento 13): R_t = 0,85 min MS (ESIpos): m /z = 357 [M +H]+

Ejemplo	Nombre IUPAC / estructura (rendimiento)	Datos analíticos
Ejemplo 160	(5RS)–2–(4–Metilbencil)–5–[(4–metilpiperidin–1–il)carbonil]–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (racemato)  (19,9 mg, 54% de la teoría)	LC–MS (Procedimiento 13): R_t = 1,02 min MS (ESIpos): m /z = 369 [M +H]+
Ejemplo 161	(5RS)–2–(4–Metilbencil)–5–(piperidin–1–ilcarbonil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (racemato)  (22,1 mg, 62% de la teoría)	LC–MS (Procedimiento 13): R_t = 0,96 min MS (ESIpos): m /z = 355 [M +H]+

Ejemplo	Nombre IUPAC / estructura (rendimiento)	Datos analíticos
Ejemplo 162	(5RS)–2–(4–Metilbencil)–5–[2(RS)–(2–metilpirrolidin–1–il)carbonil]–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (4 estereoisómeros)  (19,4 mg, 55% de la teoría)	LC–MS (Procedimiento 13): Rt = 0,95 min MS (ESIpos): m /z = 355 [M +H]+

Ejemplo 163

(5RS)–2–[(6–cloropiridin–3–il)metil]–5–{[(3S)–3–fluoropirrolidin–1–il]carbonil}–2,5,6,7–tetrahidro–3H–pirrolo[2,1–c][1,2,4]triazol–3–ona (mezcla diastereomérica; 2 isómeros)



Ácido (5S)–2–[(6–cloropiridin–3–il)metil]–3–oxo–2,5,6,7–tetrahidro–3H–pirrolo[2,1–c][1,2,4]triazol–5–carboxílico (75,0 mg, 78% de pureza, 199 µmol) se cargó inicialmente en THF (2,1 ml) a temperatura ambiente. Posteriormente, clorhidrato de (3S)–3–fluoropirrolidina (29,9 mg, 238 µmol), HATU (98,1 mg, 258 µmol) y trietilamina (170 µl, 1,2 mmol) se añadieron. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Trietilamina (55 µl, 400 µmol), clorhidrato de (3S)–3–fluoropirrolidina (12,5 mg, 99,3 µmol) y HATU (37,7 mg, 99,3 µmol) se añadieron otra vez y la mezcla se agitó durante otras 90 minutos. La mezcla de reacción se mezcló con agua y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente (acetonitrilo/agua con 0,1% de ácido fórmico)). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 5,91 mg (8% de la teoría) del compuesto del título.

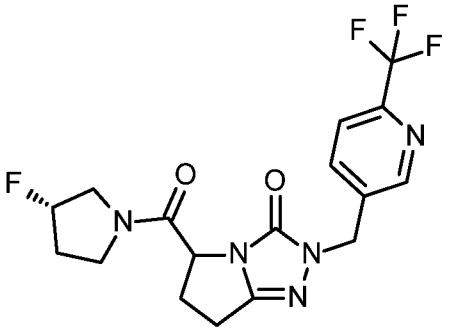
LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 0,94 min; MS (ESIpos): m /z = 366 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,008 (1,89), 0,008 (1,61), 2,100 (1,11), 2,115 (1,07), 2,137 (1,07), 2,147 (1,03), 2,161 (0,86), 2,217 (0,84), 2,234 (0,96), 2,264 (1,15), 2,288 (0,52), 2,301 (0,58), 2,307 (0,66), 2,319 (0,78), 2,326 (0,84), 2,334 (0,82), 2,342 (0,82), 2,349 (0,56), 2,357 (0,66), 2,367 (0,62), 2,375 (0,60), 2,383 (0,74), 2,390 (1,01), 2,396 (1,11), 2,403 (0,98), 2,411 (1,03), 2,420 (1,15), 2,430 (0,78), 2,441 (0,66), 2,450 (0,48), 2,671 (1,15), 2,690 (1,41), 2,711 (3,40), 2,719 (3,04), 2,731 (4,98), 2,743 (2,57), 2,752 (4,06), 2,771 (0,86), 2,785 (0,78), 2,792 (1,25), 2,806 (0,64), 2,817 (1,35), 2,825 (1,37), 2,838 (1,27), 2,848 (1,59), 2,859 (1,03), 2,870 (1,01), 2,881 (0,68), 3,342 (1,25), 3,369 (0,74), 3,384 (0,56), 3,393 (0,78), 3,419 (0,66), 3,428 (0,70), 3,468 (0,40), 3,482 (0,72), 3,491 (0,86), 3,516 (1,11), 3,525 (0,74), 3,563 (0,56), 3,573 (0,52), 3,600 (1,29), 3,624 (2,33), 3,646 (1,45), 3,664 (1,89), 3,669 (1,89), 3,685 (2,33), 3,700 (1,55), 3,710 (1,21), 3,726 (1,75), 3,758 (0,58), 3,790 (0,72), 3,832 (0,54), 3,840

(0,62), 3,927 (0,54), 3,935 (0,56), 3,966 (0,74), 3,988 (0,68), 4,013 (0,58), 4,885 (16,00), 4,901 (1,47), 4,939 (1,43), 4,946 (1,55), 4,961 (1,61), 4,967 (1,35), 5,001 (0,46), 5,008 (0,60), 5,018 (0,88), 5,024 (1,17), 5,039 (0,76), 5,045 (0,56), 5,277 (1,37), 5,363 (0,78), 5,372 (0,92), 5,410 (1,37), 5,504 (0,90), 7,511 (6,01), 7,531 (7,46), 7,722 (3,92), 7,743 (3,34), 8,325 (4,96), 8,330 (5,23).

Ejemplo 164

(5RS)–5–{[(3S)–3–Fluoropirrolidin–1–il]carbonil}–2–{[6–(trifluorometil)piridin–3–il]metil}–2,5,6,7–tetrahidro–3H–pirrolo[2,1–c][1,2,4]triazol–3–ona (mezcla diastereomérica; 2 isómeros)



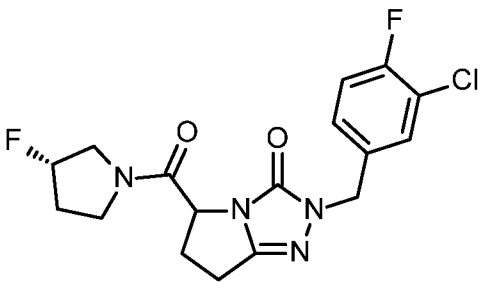
Ácido (5S)–3–Oxo–2–{[6–(trifluorometil)piridin–3–il]metil}–2,5,6,7–tetrahidro–3H–pirrolo[2,1–c][1,2,4]triazol–5–carboxílico (75,0 mg, 228 µmol) se cargó inicialmente en THF (2,4 ml) a temperatura ambiente. Posteriormente, clorhidrato de (3S)–3–fluoropirrolidina (34,4 mg, 274 µmol), HATU (113 mg, 297 µmol) y trietilamina (190 µl, 1,4 mmol) se añadieron. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. HATU (113 mg, 297 µmol), clorhidrato de (3S)–3–fluoropirrolidina (17,2 mg, 137 µmol) y trietilamina (190 µl, 1,4 mmol) se añadieron otra vez y la mezcla se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se mezcló con agua y se concentró a presión reducida. HATU (113 mg, 297 µmol), clorhidrato de (3S)–3–fluoropirrolidina (17,2 mg, 137 µmol) y trietilamina (190 µl, 1,4 mmol) se añadieron otra vez y la mezcla se agitó a 40 °C durante la noche. La mezcla de reacción se mezcló con agua y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente (acetonitrilo/agua con 0,1% de ácido fórmico)). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 39,4 mg (43% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,63 min; MS (ESIpos): m /z = 400 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,008 (2,09), 0,008 (1,78), 1,994 (0,41), 2,073 (0,50), 2,101 (1,23), 2,119 (1,08), 2,140 (1,10), 2,150 (1,06), 2,165 (0,94), 2,220 (0,88), 2,238 (1,01), 2,266 (1,21), 2,327 (0,97), 2,333 (0,76), 2,343 (0,61), 2,351 (0,76), 2,358 (0,67), 2,366 (1,12), 2,385 (0,86), 2,393 (0,90), 2,407 (1,42), 2,413 (1,23), 2,422 (0,97), 2,431 (1,21), 2,440 (0,76), 2,451 (0,58), 2,665 (0,68), 2,680 (1,14), 2,700 (1,42), 2,721 (3,08), 2,729 (3,64), 2,741 (5,50), 2,762 (3,84), 2,772 (1,50), 2,782 (1,32), 2,795 (0,92), 2,803 (1,51), 2,827 (1,32), 2,835 (1,30), 2,848 (1,23), 2,858 (1,50), 2,870 (0,94), 2,881 (0,88), 2,893 (0,59), 3,372 (1,39), 3,398 (1,01), 3,424 (0,68), 3,432 (0,72), 3,472 (0,70), 3,488 (0,86), 3,496 (1,10), 3,518 (1,44), 3,541 (0,49), 3,567 (0,92), 3,578 (0,83), 3,605 (2,02), 3,630 (2,74), 3,651 (1,28), 3,669 (1,78), 3,674 (1,66), 3,688 (2,11), 3,704 (1,37), 3,714 (1,06), 3,729 (1,77), 3,761 (0,50), 3,794 (0,61), 3,834 (0,47), 3,843 (0,50), 3,930 (0,45), 3,938 (0,49), 3,969 (0,88), 3,991 (1,12), 4,017 (0,81), 4,053 (0,47), 4,079 (0,56), 4,110 (0,45), 4,886 (0,94), 4,893 (1,03), 4,908 (1,06), 4,915 (0,92), 4,953 (1,19), 4,960 (1,32), 4,975 (1,41), 4,982 (1,23), 5,012 (16,00), 5,032 (1,64), 5,039 (2,07), 5,054 (1,35), 5,060 (0,95), 5,279 (1,44), 5,365 (0,95), 5,374 (0,94), 5,412 (1,44), 5,497 (0,92), 5,506 (0,90), 7,904 (2,50), 7,925 (10,38), 7,937 (6,31), 7,958 (1,66), 8,675 (6,00).

Ejemplo 165

(5RS)–2–(3–cloro–4–fluorobencil)–5–{[(3S)–3–fluoropirrolidin–1–il]carbonil}–2,5,6,7–tetrahidro–3H–pirrolo[2,1–c][1,2,4]triazol–3–ona (mezcla diastereomérica; 2 isómeros)



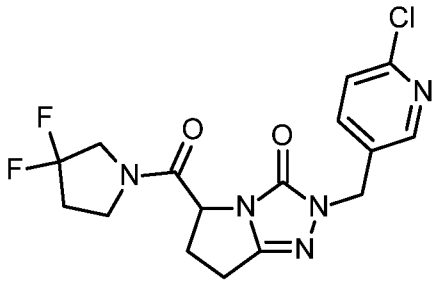
Ácido (5S)–2–(3–cloro–4–fluorobencil)–3–oxo–2,5,6,7–tetrahidro–3H–pirrolo[2,1–c][1,2,4]triazol–5–carboxílico (75,0 mg, 87% de pureza, 209 µmol) se cargó inicialmente en THF (2,2 ml) a temperatura ambiente. Posteriormente, clorhidrato de (3S)–3–fluoropirrolidina (31,5 mg, 251 µmol), HATU (103 mg, 272 µmol) y trietilamina (180 µl, 1,3 mmol) se añadieron. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Clorhidrato de (3S)–3–Fluoropirrolidina (15,8 mg, 126 µmol), HATU (103 mg, 272 µmol) y trietilamina (180 µl, 1,3 mmol) se añadieron otra vez y la mezcla se agitó a 70 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se mezcló con agua y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua con 0,1% de ácido fórmico). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 16,4 mg (20% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,37 min; MS (ESIpos): m /z = 383 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (1,85), –0,008 (16,00), 0,008 (13,87), 0,146 (1,80), 2,098 (0,73), 2,266 (0,79), 2,327 (1,91), 2,366 (1,63), 2,396 (0,90), 2,421 (0,84), 2,523 (4,55), 2,670 (1,57), 2,698 (0,90), 2,711 (1,91), 2,727 (2,19), 2,738 (3,59), 2,758 (2,64), 2,799 (0,90), 2,827 (0,95), 2,851 (1,07), 2,874 (0,67), 3,372 (0,79), 3,423 (0,51), 3,495 (0,62), 3,515 (0,90), 3,602 (1,29), 3,628 (1,68), 3,666 (1,07), 3,685 (1,35), 3,727 (4,55), 3,970 (0,56), 3,991 (0,67), 4,015 (0,56), 4,826 (7,92), 4,881 (0,79), 4,903 (0,73), 4,947 (0,79), 4,954 (0,79), 4,970 (0,84), 5,029 (1,01), 5,047 (0,79), 5,277 (0,90), 5,364 (0,56), 5,411 (0,90), 5,503 (0,56), 6,922 (0,45), 7,276 (1,96), 7,288 (1,74), 7,379 (2,86), 7,402 (4,38), 7,424 (2,13), 7,458 (2,19), 7,473 (2,19).

Ejemplo 166

(5RS)–2–[(6–cloropiridin–3–il)metil]–5–[(3,3–difluoropirrolidin–1–il)carbonil]–2,5,6,7–tetrahidro–3H–pirrolo[2,1–c][1,2,4]triazol–3–ona (racemato)



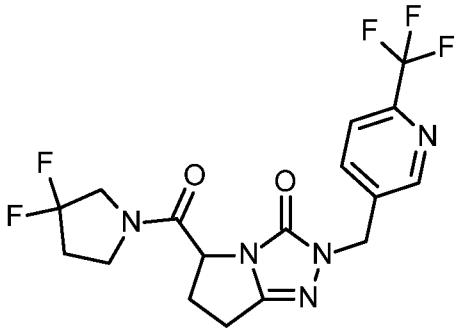
Ácido (5S)–2–[(6–cloropiridin–3–il)metil]–3–oxo–2,5,6,7–tetrahidro–3H–pirrolo[2,1–c][1,2,4]triazol–5–carboxílico (75,0 mg, 78% de pureza, 199 µmol) se cargó inicialmente en THF (2,1 ml) a temperatura ambiente. Posteriormente, clorhidrato de 3,3–difluoropirrolidina (34,2 mg, 238 µmol), HATU (98,1 mg, 258 µmol) y trietilamina (170 µl, 1,2 mmol) se añadieron. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. Clorhidrato de 3,3–Difluoropirrolidina (17,1 mg, 119 µmol), HATU (98,1 mg, 258 µmol) y trietilamina (55 µl, 400 µmol) se añadieron otra vez y la mezcla se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se mezcló con agua y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente (acetonitrilo/agua con 0,1% de ácido fórmico)). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 21,2 mg (28% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,11 min; MS (ESIpos): m /z = 384 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (1,41), –0,008 (11,99), 0,008 (10,88), 0,146 (1,35), 2,327 (0,96), 2,366 (0,96), 2,391 (1,02), 2,412 (2,04), 2,424 (2,13), 2,440 (2,52), 2,450 (1,77), 2,459 (1,59), 2,523 (3,45), 2,561 (1,41), 2,578 (0,78), 2,596 (0,42), 2,669 (1,20), 2,675 (1,14), 2,686 (1,05), 2,694 (1,20), 2,716 (2,52), 2,736 (2,79), 2,743 (3,48), 2,751 (1,65), 2,777 (1,92), 2,791 (1,44), 2,820 (1,29), 2,842 (0,75), 3,550 (2,13), 3,569 (3,63), 3,588 (1,86), 3,682 (0,54), 3,699 (1,80), 3,729 (2,31), 3,744 (1,20), 3,763 (0,75), 3,774 (1,65), 3,808 (1,20), 3,895 (0,48), 3,925 (0,96), 3,962 (1,08), 3,976 (1,29), 3,995 (1,08), 4,002 (1,05), 4,021 (0,51), 4,230 (0,48), 4,259 (1,05), 4,291 (1,05), 4,886 (16,00), 4,927 (1,44), 4,934 (1,17), 4,948 (1,53), 5,011 (1,47), 5,018 (1,14), 5,032 (1,59), 5,039 (1,02), 7,510 (4,82), 7,531 (5,96), 7,718 (2,61), 7,723 (2,67), 7,739 (2,25), 7,744 (2,22), 8,324 (4,01), 8,329 (3,93).

Ejemplo 167

(5RS)–5–[(3,3–Difluoropirrolidin–1–il)carbonil]–2–{[6–(trifluorometil)piridin–3–il]metil}–2,5,6,7–tetrahidro–3H–pirrolo[2,1–c][1,2,4]triazol–3–ona (racemato)



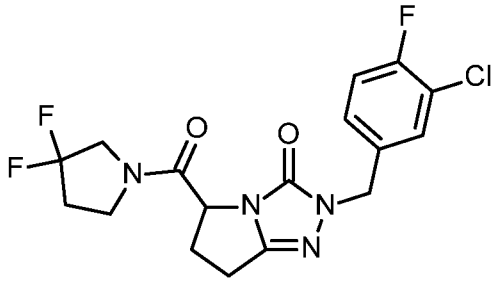
Ácido (5S)–3–Oxo–2–{[6–(trifluorometil)piridin–3–il]metil}–2,5,6,7–tetrahidro–3H–pirrolo[2,1–c][1,2,4]triazol–5–carboxílico (75,0 mg, 228 µmol) se cargó inicialmente en THF (2,4 ml) a temperatura ambiente. Posteriormente, clorhidrato de 3,3–difluoropirrolidina (39,4 mg, 274 µmol), HATU (113 mg, 297 µmol) y trietilamina (190 µl, 1,4 mmol) se añadieron. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. Clorhidrato de 3,3–Difluoropirrolidina (19,7 mg, 137 µmol), HATU (113 mg, 297 µmol) y trietilamina (64 µl, 460 µmol) se añadieron otra vez y la mezcla se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se mezcló con agua y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente (acetonitrilo/agua con 0,1% de ácido fórmico)). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 15,4 mg (16% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,30 min; MS (ESIpos): m /z = 418 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,150 (1,95), –0,034 (0,54), –0,009 (16,00), 0,007 (14,34), 0,146 (1,95), 2,327 (1,41), 2,331 (1,16), 2,365 (1,04), 2,408 (0,83), 2,421 (1,16), 2,442 (1,16), 2,460 (1,33), 2,523 (3,69), 2,581 (0,46), 2,669 (1,53), 2,710 (1,08), 2,725 (1,08), 2,747 (1,20), 2,753 (1,37), 2,762 (0,79), 2,787 (0,83), 2,801 (0,58), 2,830 (0,50), 3,556 (0,75), 3,573 (1,41), 3,592 (0,66), 3,702 (0,75), 3,732 (0,87), 3,748 (0,46), 3,770 (0,33), 3,779 (0,62), 3,812 (0,50), 3,929 (0,37), 3,964 (0,46), 3,979 (0,46), 3,998 (0,41), 4,006 (0,41), 4,263 (0,46), 4,293 (0,46), 4,948 (0,46), 4,963 (0,66), 5,012 (5,68), 5,025 (0,79), 5,046 (0,62), 5,053 (0,50), 7,904 (0,75), 7,924 (3,07), 7,935 (1,82), 7,958 (0,54), 8,673 (2,03).

Ejemplo 168

(5RS)–2–(3–cloro–4–fluorobencil)–5–[(3,3–difluoropirrolidin–1–il)carbonil]–2,5,6,7–tetrahidro–3H–pirrolo[2,1–c][1,2,4]triazol–3–ona (racemato)



Ácido (5S)–2–(3–cloro–4–fluorobencil)–3–oxo–2,5,6,7–tetrahidro–3H–pirrolo[2,1–c][1,2,4]triazol–5–carboxílico (75,0 mg, 87% de pureza, 209 µmol) se cargó inicialmente en THF (2,2 ml) a temperatura ambiente. Posteriormente, clorhidrato de 3,3–difluoropirrolidina (36,1 mg, 251 µmol), HATU (103 mg, 272 µmol) y trietilamina (180 µl, 1,3 mmol) se añadieron. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se mezcló con agua y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente (acetonitrilo/agua con 0,1% de ácido fórmico)). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 64,0 mg (71% de la teoría) del compuesto del título.

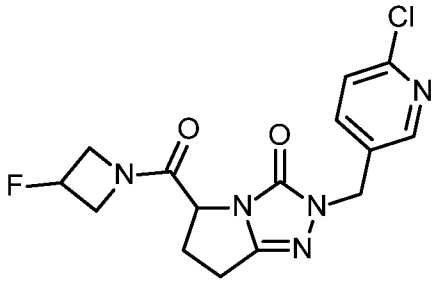
LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,79 min; MS (ESIpos): m /z = 401 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,150 (1,35), 0,008 (10,27), 0,146 (1,18), 2,327 (2,69), 2,366 (2,86), 2,387 (1,85), 2,410 (3,37), 2,430 (3,54), 2,440 (3,87), 2,460 (2,86), 2,523 (9,60), 2,578 (1,85), 2,669 (3,03), 2,710 (3,54), 2,724 (3,87), 2,744 (5,56), 2,750 (5,73), 2,781 (3,71), 2,797 (2,53), 2,825 (2,02), 2,847 (1,35), 3,552 (3,37), 3,571 (5,73), 3,590 (3,03), 3,701 (3,20), 3,727 (7,58), 3,745 (1,85), 3,776 (2,69), 3,809 (2,02), 3,896 (0,67), 3,926 (1,52), 3,962 (2,02), 3,979 (2,02), 3,996 (1,68), 4,024 (0,84), 4,231 (0,84), 4,260 (1,68), 4,290 (1,68), 4,322 (0,51), 4,785

(1,01), 4,825 (16,00), 4,868 (0,84), 4,934 (1,85), 4,941 (1,85), 4,954 (2,36), 5,018 (2,36), 5,026 (1,68), 5,040 (2,36), 7,270 (3,20), 7,379 (5,22), 7,402 (7,24), 7,424 (3,87), 7,455 (3,87), 7,472 (3,87).

Ejemplo 169

(5RS)–2–[(6–cloropiridin–3–il)metil]–5–[(3–fluoroazetidin–1–il)carbonil]–2,5,6,7–tetrahidro–3H–pirrolo[2,1–c][1,2,4]triazol–3–ona (racemato)



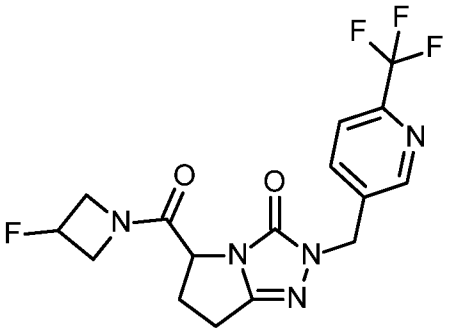
Ácido (5S)–2–[(6–cloropiridin–3–il)metil]–3–oxo–2,5,6,7–tetrahidro–3H–pirrolo[2,1–c][1,2,4]triazol–5–carboxílico (75,0 mg, 78% de pureza, 199 µmol) se cargó inicialmente en THF (2,1 ml) a temperatura ambiente. Posteriormente, clorhidrato de 3–fluoroazetidina (26,6 mg, 238 µmol), HATU (98,1 mg, 258 µmol) y trietilamina (170 µl, 1,2 mmol) se añadieron. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Clorhidrato de 3–Fluoroazetidina (13,3 mg, 119 µmol), HATU (98,1 mg, 258 µmol) y trietilamina (55 µl, 400 µmol) se añadieron otra vez y la mezcla se agitó durante otras 5 horas. La mezcla de reacción se mezcló con agua y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente (acetonitrilo/agua con 0,1% de ácido fórmico)). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 15,4 mg (21% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,52 min; MS (ESIpos): m /z = 352 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (0,73), –0,008 (6,62), 0,008 (5,33), 0,146 (0,69), 2,328 (0,95), 2,367 (0,90), 2,390 (0,90), 2,422 (4,13), 2,453 (1,25), 2,524 (2,58), 2,670 (1,38), 2,675 (1,55), 2,690 (1,68), 2,723 (12,26), 3,724 (0,60), 3,929 (1,25), 3,962 (1,55), 3,995 (1,25), 4,024 (1,42), 4,193 (0,69), 4,207 (0,77), 4,225 (1,20), 4,253 (1,72), 4,277 (2,02), 4,293 (1,33), 4,310 (1,46), 4,321 (1,25), 4,343 (0,86), 4,429 (0,60), 4,455 (1,12), 4,489 (1,29), 4,514 (1,55), 4,544 (1,03), 4,557 (1,12), 4,582 (0,39), 4,664 (0,65), 4,679 (0,77), 4,695 (0,77), 4,719 (3,23), 4,731 (4,39), 4,757 (0,69), 4,834 (0,65), 4,877 (16,00), 4,917 (0,77), 5,093 (0,60), 5,343 (0,82), 5,350 (0,99), 5,358 (0,77), 5,374 (0,56), 5,390 (0,77), 5,398 (0,95), 5,486 (0,82), 5,493 (0,99), 5,500 (0,82), 5,532 (0,77), 5,540 (0,90), 7,495 (1,08), 7,506 (6,37), 7,516 (1,55), 7,526 (7,87), 7,720 (4,22), 7,741 (3,61), 8,326 (6,06).

Ejemplo 170

(5RS)–5–[(3–Fluoroazetidin–1–il)carbonil]–2–{[6–(trifluorometil)piridin–3–il]metil}–2,5,6,7–tetrahidro–3H–pirrolo[2,1–c][1,2,4]triazol–3–ona (racemato)



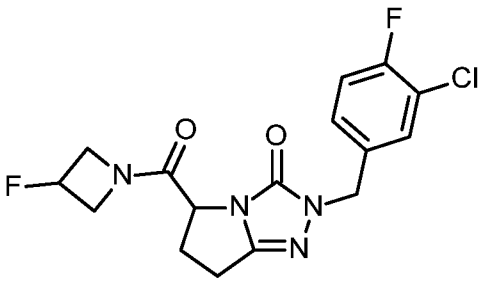
Ácido (5S)–3–Oxo–2–{[6–(trifluorometil)piridin–3–il]metil}–2,5,6,7–tetrahidro–3H–pirrolo[2,1–c][1,2,4]triazol–5–carboxílico (75,0 mg, 228 µmol) se cargó inicialmente en THF (2,4 ml) a temperatura ambiente. Posteriormente, clorhidrato de 3–fluoroazetidina (30,6 mg, 274 µmol), HATU (113 mg, 297 µmol) y trietilamina (190 µl, 1,4 mmol) se añadieron. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. La mezcla de reacción se mezcló con agua y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente (acetonitrilo/agua con 0,1% de ácido fórmico)). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 5,30 mg (6% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,12 min; MS (ESIpos): m /z = 386 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,008 (3,13), 0,008 (3,01), 2,328 (0,70), 2,366 (0,52), 2,405 (0,67), 2,432 (3,56), 2,464 (1,22), 2,523 (2,04), 2,670 (0,85), 2,734 (10,77), 3,729 (1,73), 3,938 (1,10), 3,966 (1,37), 3,999 (1,13), 4,028 (1,28), 4,200 (0,64), 4,215 (0,67), 4,230 (1,03), 4,257 (1,52), 4,284 (1,83), 4,296 (1,28), 4,314 (1,16), 4,326 (1,19), 4,348 (0,73), 4,434 (0,46), 4,459 (0,94), 4,494 (1,13), 4,518 (1,37), 4,547 (0,82), 4,561 (0,79), 4,669 (0,55), 4,684 (0,64), 4,746 (3,95), 4,960 (0,43), 5,003 (13,17), 5,043 (0,46), 5,352 (0,88), 5,392 (0,70), 5,400 (0,85), 5,495 (0,88), 5,503 (0,70), 5,543 (0,82), 5,754 (16,00), 7,899 (2,74), 7,919 (9,79), 7,934 (6,11), 7,955 (1,83), 8,674 (6,48).

Ejemplo 171

(5RS)–2–(3–cloro–4–fluorobencil)–5–[(3–fluoroazetidin–1–il)carbonil]–2,5,6,7–tetrahidro–3H–pirrolo[2,1–c][1,2,4]triazol–3–ona (racemato)



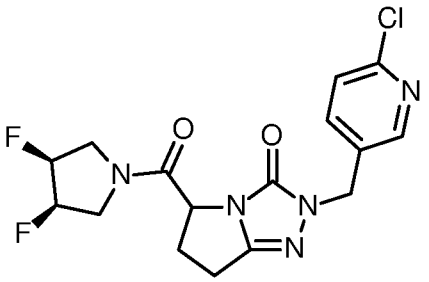
Ácido (5S)–2–(3–cloro–4–fluorobencil)–3–oxo–2,5,6,7–tetrahidro–3H–pirrolo[2,1–c][1,2,4]triazol–5–carboxílico (75,0 mg, 87% de pureza, 209 µmol) se cargó inicialmente en THF (2,2 ml) a temperatura ambiente. Posteriormente, clorhidrato de 3–fluoroazetidina (28,0 mg, 251 µmol), HATU (103 mg, 272 µmol) y trietilamina (180 µl, 1,3 mmol) se añadieron. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante el fin de semana. Clorhidrato de 3–Fluoroazetidina (14,0 mg, 126 µmol), HATU (103 mg, 272 µmol) y trietilamina (180 µl, 1,3 mmol) se añadieron otra vez y la mezcla se agitó a 70 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se mezcló con agua y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente (acetonitrilo/agua con 0,1% de ácido fórmico)). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 31,2 mg (40% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,34 min; MS (ESIpos): m /z = 369 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (1,75), –0,008 (16,00), 0,146 (1,81), 2,328 (1,81), 2,366 (1,17), 2,423 (4,50), 2,454 (1,58), 2,670 (1,99), 2,731 (14,31), 3,935 (1,46), 3,965 (1,87), 3,996 (1,46), 4,023 (1,87), 4,227 (1,46), 4,254 (2,10), 4,281 (2,57), 4,297 (1,69), 4,309 (1,75), 4,430 (0,70), 4,455 (1,34), 4,487 (1,58), 4,516 (1,81), 4,543 (1,11), 4,557 (1,05), 4,737 (4,96), 4,775 (1,40), 4,816 (12,67), 4,862 (0,93), 5,351 (1,23), 5,398 (1,11), 5,494 (1,11), 5,540 (1,05), 5,753 (1,69), 7,273 (3,62), 7,374 (5,26), 7,397 (7,82), 7,419 (3,68), 7,453 (4,67), 7,470 (4,67).

Ejemplo 172

(5RS)–2–[(6–cloropiridin–3–il)metil]–5–{[(3R,4S)–3,4–difluoropirrolidin–1–il]carbonil}–2,5,6,7–tetrahidro–3H–pirrolo[2,1–c][1,2,4]triazol–3–ona (racemato)



Ácido (5S)–2–[(6–cloropiridin–3–il)metil]–3–oxo–2,5,6,7–tetrahidro–3H–pirrolo[2,1–c][1,2,4]triazol–5–carboxílico (75,0 mg, 78% de pureza, 199 µmol) se cargó inicialmente en THF (2,0 ml) a temperatura ambiente. Posteriormente, clorhidrato de (3R,4S)–3,4–difluoropirrolidina (34,2 mg, 238 µmol), HATU (98,1 mg, 258 µmol) y trietilamina (170 µl, 1,2 mmol) se añadieron. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. HATU (98,1 mg, 258 µmol), trietilamina (55 µl, 400 µmol) y clorhidrato de (3R,4S)–3,4–difluoropirrolidina (17,1 mg, 119 µmol) se añadieron otra vez y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se mezcló con agua y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm,

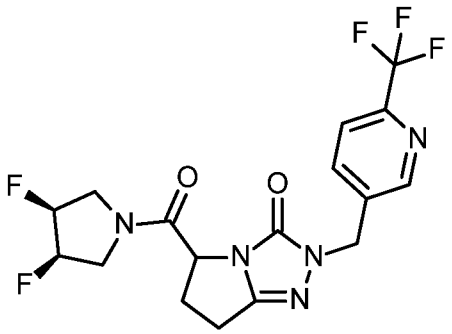
125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente (acetonitrilo/agua con 0,1% de ácido fórmico)). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 45,7 mg (59% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,01 min; MS (ESIpos): m /z = 384 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 2,327 (0,78), 2,350 (0,62), 2,358 (0,83), 2,366 (1,14), 2,384 (1,04), 2,401 (1,27), 2,409 (1,25), 2,418 (1,33), 2,447 (1,17), 2,633 (0,44), 2,674 (1,90), 2,694 (2,26), 2,706 (1,74), 2,722 (2,89), 2,728 (4,29), 2,748 (5,23), 2,783 (2,50), 2,806 (2,06), 2,818 (1,01), 2,828 (1,61), 2,839 (1,27), 2,852 (0,60), 2,862 (0,96), 3,478 (1,04), 3,487 (0,99), 3,512 (1,46), 3,521 (1,59), 3,532 (1,30), 3,567 (1,27), 3,652 (1,35), 3,666 (1,72), 3,687 (1,67), 3,700 (1,87), 3,722 (1,51), 3,734 (0,83), 3,752 (1,27), 3,763 (0,88), 3,784 (0,62), 3,797 (0,62), 3,849 (0,47), 3,862 (0,52), 3,877 (0,94), 3,892 (1,17), 3,926 (1,67), 3,940 (1,40), 3,966 (0,88), 4,181 (0,68), 4,196 (0,78), 4,209 (0,70), 4,223 (1,27), 4,237 (0,81), 4,249 (0,73), 4,265 (0,68), 4,885 (16,00), 4,961 (1,80), 4,968 (1,93), 4,983 (3,69), 4,990 (3,17), 5,004 (2,24), 5,094 (0,60), 5,262 (1,04), 5,274 (1,07), 5,284 (1,04), 5,322 (0,96), 5,344 (0,81), 5,356 (0,86), 5,367 (0,86), 5,383 (0,91), 5,394 (0,96), 5,407 (1,09), 5,420 (1,01), 5,430 (0,99), 5,450 (0,94), 5,458 (0,78), 5,473 (0,86), 5,486 (0,88), 7,511 (5,36), 7,531 (6,56), 7,715 (2,39), 7,720 (4,14), 7,726 (2,60), 7,741 (3,54), 7,746 (2,13), 8,324 (5,18).

Ejemplo 173

(5RS)–5–{[(3R,4S)–3,4–Difluoropirrolidin–1–il]carbonil}–2–{[6–(trifluorometil)piridin–3–il]metil}–2,5,6,7–tetrahidro–3H–pirrolo[2,1–c][1,2,4]triazol–3–ona (racemato)



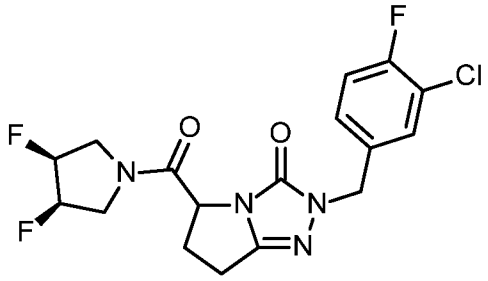
Ácido (5S)–3–Oxo–2–{[6–(trifluorometil)piridin–3–il]metil}–2,5,6,7–tetrahidro–3H–pirrolo[2,1–c][1,2,4]triazol–5–carboxílico (75,0 mg, 228 µmol) se cargó inicialmente en THF (2,4 ml) a temperatura ambiente. Posteriormente, clorhidrato de (3R,4S)–3,4–difluoropirrolidina (39,4 mg, 274 µmol), HATU (113 mg, 297 µmol) y trietilamina (190 µl, 1,4 mmol) se añadieron. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se mezcló con agua y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente (acetonitrilo/agua con 0,1% de ácido fórmico)). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 80,3 mg (84% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,24 min; MS (ESIpos): m /z = 418 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (0,65), –0,008 (6,58), 0,008 (5,20), 0,146 (0,66), 2,327 (0,78), 2,366 (0,98), 2,428 (0,72), 2,457 (0,73), 2,670 (0,88), 2,682 (0,76), 2,703 (1,20), 2,710 (0,90), 2,715 (0,88), 2,731 (1,59), 2,738 (2,23), 2,758 (2,66), 2,794 (1,35), 2,816 (1,01), 2,838 (0,82), 2,850 (0,69), 2,872 (0,50), 3,364 (16,00), 3,482 (0,98), 3,517 (0,94), 3,525 (0,95), 3,572 (0,75), 3,656 (0,69), 3,670 (0,91), 3,692 (0,87), 3,705 (1,00), 3,726 (0,82), 3,745 (0,44), 3,756 (0,65), 3,768 (0,51), 3,882 (0,50), 3,896 (0,60), 3,930 (0,79), 3,944 (0,72), 3,971 (0,44), 4,199 (0,44), 4,227 (0,66), 4,240 (0,41), 4,975 (0,98), 4,982 (1,03), 4,997 (2,25), 5,012 (8,25), 5,264 (0,53), 5,286 (0,56), 5,324 (0,51), 5,369 (0,44), 5,387 (0,44), 5,409 (0,54), 5,489 (0,48), 7,904 (1,09), 7,924 (4,96), 7,935 (3,27), 7,956 (0,75), 8,672 (3,24).

Ejemplo 174

(5RS)–2–(3–cloro–4–fluorobencil)–5–{[(3R,4S)–3,4–difluoropirrolidin–1–il)carbonil]–2,5,6,7–tetrahidro–3H–pirrolo[2,1–c][1,2,4]triazol–3–ona (racemato)



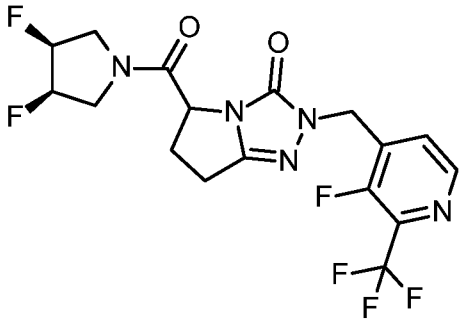
Ácido (5S)–2–(3–cloro–4–fluorobencil)–3–oxo–2,5,6,7–tetrahidro–3H–pirrolo[2,1–c][1,2,4]triazol–5–carboxílico (75,0 mg, 87% de pureza, 209 µmol) se cargó inicialmente en THF (2,2 ml) a temperatura ambiente. Posteriormente, clorhidrato de (3R,4S)–3,4–difluoropirrolidina (36,1 mg, 251 µmol), HATU (103 mg, 272 µmol) y trietilamina (180 µl, 1,3 mmol) se añadieron. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se mezcló con agua y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente (acetonitrilo/agua con 0,1% de ácido fórmico)). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 62,9 mg (74% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,40 min; MS (ESIpos): m /z = 401 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,150 (0,49), –0,008 (4,42), 0,008 (3,97), 0,146 (0,49), 2,073 (1,28), 2,328 (0,88), 2,351 (0,74), 2,359 (1,01), 2,366 (1,55), 2,378 (1,10), 2,384 (1,24), 2,396 (1,31), 2,402 (1,46), 2,410 (1,42), 2,418 (1,49), 2,435 (0,81), 2,446 (1,28), 2,455 (0,79), 2,524 (2,73), 2,642 (0,58), 2,664 (1,38), 2,670 (1,24), 2,683 (1,76), 2,703 (2,73), 2,713 (2,19), 2,730 (3,31), 2,736 (5,21), 2,745 (3,81), 2,755 (6,60), 2,766 (1,38), 2,773 (1,40), 2,789 (3,58), 2,803 (1,13), 2,810 (2,52), 2,822 (1,20), 2,832 (1,94), 2,844 (1,62), 2,856 (0,74), 2,866 (1,24), 3,480 (1,28), 3,490 (1,29), 3,514 (1,73), 3,523 (1,89), 3,532 (1,56), 3,570 (1,60), 3,655 (1,51), 3,668 (2,03), 3,689 (2,10), 3,703 (2,28), 3,711 (1,82), 3,727 (4,12), 3,738 (1,04), 3,744 (1,01), 3,755 (1,49), 3,766 (1,10), 3,787 (0,79), 3,801 (0,76), 3,851 (0,59), 3,866 (0,68), 3,880 (1,19), 3,894 (1,42), 3,929 (2,01), 3,943 (1,51), 3,968 (1,08), 4,184 (0,83), 4,198 (1,01), 4,212 (0,84), 4,225 (1,55), 4,239 (0,95), 4,252 (0,84), 4,267 (0,77), 4,785 (0,79), 4,826 (16,00), 4,868 (0,67), 4,969 (2,05), 4,977 (2,23), 4,991 (4,24), 4,998 (3,85), 5,011 (2,70), 5,018 (1,64), 5,252 (0,76), 5,261 (1,19), 5,274 (1,24), 5,284 (1,20), 5,323 (1,24), 5,332 (0,97), 5,346 (0,99), 5,355 (1,01), 5,368 (1,06), 5,384 (1,11), 5,395 (1,13), 5,408 (1,28), 5,422 (1,17), 5,445 (0,99), 5,451 (1,11), 5,461 (0,92), 5,475 (1,06), 5,489 (0,99), 5,498 (0,68), 7,247 (1,13), 7,252 (2,10), 7,258 (2,23), 7,264 (2,55), 7,269 (2,79), 7,274 (3,33), 7,280 (3,02), 7,286 (2,98), 7,291 (1,74), 7,380 (4,01), 7,402 (6,63), 7,425 (2,97), 7,455 (3,85), 7,473 (3,87), 8,385 (0,41).

Ejemplo 175

(5RS)–5–{[(3R,4S)–3,4–Difluoropirrolidin–1–il]carbonil}–2–{[3–fluoro–2–(trifluorometil)piridin–4–il]metil}–2,5,6,7–tetrahidro–3H–pirrolo[2,1–c][1,2,4]triazol–3–ona (racemato)



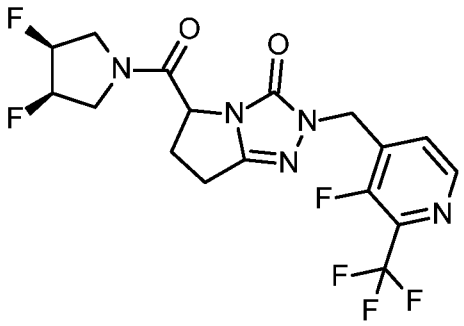
Ácido (5S)–2–{[3–Fluoro–2–(trifluorometil)piridin–4–il]metil}–3–oxo–2,5,6,7–tetrahidro–3H–pirrolo[2,1–c][1,2,4]triazol–5–carboxílico (66,0 mg, 183 µmol) se cargó inicialmente en THF (1,9 ml) a temperatura ambiente. Posteriormente, clorhidrato de (3R,4S)–3,4–difluoropirrolidina (31,5 mg, 220 µmol), HATU (90,5 mg, 238 µmol) y trietilamina (150 µl, 1,1 mmol) se añadieron. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. HATU (90,5 mg, 238 µmol), trietilamina (150 µl, 1,1 mmol) y clorhidrato de (3R,4S)–3,4–difluoropirrolidina (52,5 mg, 366 µmol) se añadieron otra vez y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se mezcló con agua y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente (acetonitrilo/agua con 0,1% de ácido fórmico)). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 53,0 mg (63% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,71 min; MS (ESIpos): m /z = 436 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (1,77), –0,008 (15,84), 0,008 (16,00), 0,146 (1,77), 0,854 (1,39), 1,236 (6,21), 1,410 (2,19), 2,327 (2,41), 2,366 (2,62), 2,438 (1,87), 2,670 (2,94), 2,700 (2,09), 2,710 (2,78), 2,719 (3,10), 2,732 (2,62), 2,755 (5,83), 2,775 (6,85), 2,808 (4,76), 2,827 (2,57), 2,850 (2,03), 2,862 (1,93), 2,884 (1,50), 3,487 (1,50), 3,530 (1,98), 3,578 (2,30), 3,675 (2,35), 3,695 (2,52), 3,707 (2,68), 3,730 (2,09), 3,772 (1,55), 3,793 (0,96), 3,805 (0,96), 3,886 (1,44), 3,900 (1,61), 3,936 (2,30), 3,973 (1,34), 4,198 (1,28), 4,225 (1,93), 4,239 (1,28), 4,991 (2,41), 4,999 (2,78), 5,014 (5,24), 5,020 (5,83), 5,035 (3,05), 5,062 (11,99), 5,073 (10,70), 5,113 (1,28), 5,288 (1,50), 5,388 (1,55), 7,607 (3,80), 7,620 (7,44), 7,632 (4,12), 8,573 (8,51), 8,585 (8,56), 10,193 (1,07).

Ejemplo 176

(5RS)–5–{[(3R,4S)–3,4–Difluoropirrolidin–1–il]carbonil}–2–{[3–fluoro–2–(trifluorometil)piridin–4–il]metil}–2,5,6,7–tetrahidro–3H–pirrolo[2,1–c][1,2,4]triazol–3–ona (enantiómero 1)



(5RS)–5–{[(3R,4S)–3,4–Difluoropirrolidin–1–il]carbonil}–2–{[3–fluoro–2–(trifluorometil)piridin–4–il]metil}–2,5,6,7–tetrahidro–3H–pirrolo[2,1–c][1,2,4]triazol–3–ona (racemato) se separó por HPLC preparativa quiral [preparación de la muestra: 53 mg disuelto en 3 ml de acetonitrilo y 1 ml de etanol (warm); volumen de inyección: 0,25 ml; columna: Daicel Chiralpak® AS–H 5 µm, 250 x 20 mm; eluyente: n–heptano/etanol 50:50; tasa de flujo: 15 ml/min; temperatura 25 °C; detección UV: 210 nm]. Después de la separación, se aislaron 9,2 mg de enantiómero 1, que se eluyó primero y 12,4 mg de enantiómero 2, que se eluyó más tarde.

Enantiómero 1:

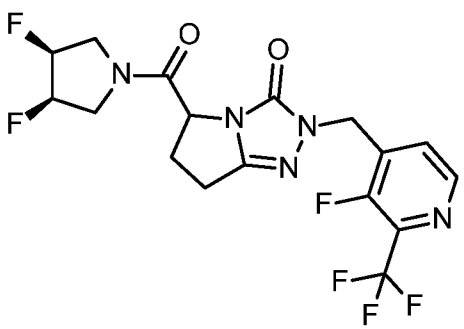
HPLC quiral analítica: R_t = 2,22 min, e.e. = 99% [columna: Daicel Chiraltek® AS, 50 x 4,6 mm; eluyente: i–hexano/etanol 50:50; tasa de flujo: 1 ml/min; detección UV: 220 nm].

LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,70 min; MS (ESIpos): m /z = 436 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (7,43), –0,059 (1,78), –0,045 (2,59), –0,029 (4,69), 0,019 (5,82), 0,146 (7,43), 1,238 (2,26), 2,328 (8,08), 2,365 (8,40), 2,425 (4,04), 2,433 (4,36), 2,559 (4,53), 2,670 (7,92), 2,709 (7,11), 2,731 (2,75), 2,753 (7,11), 2,775 (8,08), 2,805 (5,01), 2,825 (2,91), 2,848 (2,26), 3,524 (2,59), 3,580 (2,75), 3,673 (3,39), 3,694 (3,07), 3,708 (3,23), 3,716 (3,07), 3,726 (2,26), 3,760 (2,10), 3,896 (1,94), 3,934 (2,75), 3,980 (1,78), 4,224 (2,10), 4,998 (3,72), 5,017 (7,11), 5,035 (3,88), 5,063 (16,00), 5,114 (2,10), 5,277 (2,26), 5,326 (1,94), 5,373 (2,10), 5,397 (2,26), 5,411 (2,26), 5,454 (1,94), 7,606 (4,69), 7,619 (9,05), 7,631 (4,85), 8,572 (9,70), 8,583 (9,05).

Ejemplo 177

(5RS)–5–{[(3R,4S)–3,4–Difluoropirrolidin–1–il]carbonil}–2–{[3–fluoro–2–(trifluorometil)piridin–4–il]metil}–2,5,6,7–tetrahidro–3H–pirrolo[2,1–c][1,2,4]triazol–3–ona (enantiómero 2)



(5RS)–5–{[(3R,4S)–3,4–Difluoropirrolidin–1–il]carbonil}–2–{[3–fluoro–2–(trifluorometil)piridin–4–il]metil}–2,5,6,7–tetrahidro–3H–pirrolo[2,1–c][1,2,4]triazol–3–ona (racemato) se separó por HPLC preparativa quiral [preparación de la

muestra: 53 mg disuelto en 3 ml de acetonitrilo y 1 ml de etanol (warm); volumen de inyección: 0,25 ml; columna: Daicel Chiralpak® AS–H 5 µm, 250 x 20 mm; eluyente: n–heptano/etanol 50:50; tasa de flujo: 15 ml/min; temperatura 25 ºC; detección UV: 210 nm]. Después de la separación, se aislaron 9,2 mg de enantiómero 1, que se eluyó primero y 12,4 mg de enantiómero 2, que se eluyó más tarde.

Enantiómero 2:

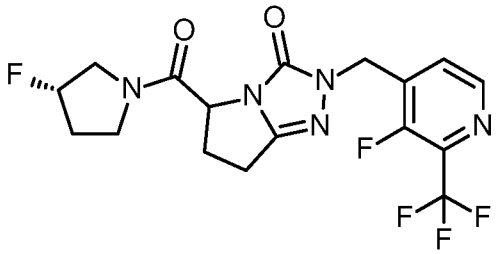
HPLC quiral analítica: R_t = 3,86 min, e.e. = 98% [columna: Daicel Chiraltek® AS, 50 x 4,6 mm; eluyente: i–hexano/etanol 40:60; tasa de flujo: 1 ml/min; detección UV: 220 nm].

LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,71 min; MS (ESIpos): m /z = 436 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (1,89), –0,027 (0,41), –0,025 (0,54), –0,022 (0,63), –0,019 (0,99), –0,016 (1,17), –0,015 (1,44), –0,008 (16,00), 0,008 (15,19), 0,014 (1,98), 0,016 (1,26), 0,019 (0,90), 0,021 (0,72), 0,024 (0,50), 0,030 (0,45), 0,146 (1,89), 2,327 (0,90), 2,332 (0,68), 2,366 (0,95), 2,523 (2,52), 2,560 (0,72), 2,669 (1,04), 2,710 (0,99), 2,718 (0,41), 2,755 (0,72), 2,775 (0,90), 2,808 (0,63), 5,021 (0,77), 5,036 (0,41), 5,063 (1,58), 5,072 (1,35), 7,607 (0,50), 7,620 (0,95), 7,632 (0,50), 8,572 (1,08), 8,585 (1,04).

Ejemplo 178

(5RS)–5–{[(3S)–3–Fluoropirrolidin–1–il]carbonil}–2–{[3–fluoro–2–(trifluorometil)piridin–4–il]metil}–2,5,6,7–tetrahidro–3H–pirrolo[2,1–c][1,2,4]triazol–3–ona (mezcla diastereomérica; 2 isómeros)



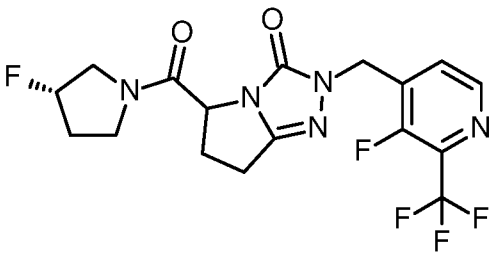
Ácido (5S)–2–{[3–Fluoro–2–(trifluorometil)piridin–4–il]metil}–3–oxo–2,5,6,7–tetrahidro–3H–pirrolo[2,1–c][1,2,4]triazol–5–carboxílico (66,0 mg, 182 µmol) se cargó inicialmente en THF (1,9 ml) a temperatura ambiente. Posteriormente, clorhidrato de (3S)–3–fluoropirrolidina (27,5 mg, 219 µmol), HATU (90,2 mg, 237 µmol) y trietilamina (150 µl, 1,1 mmol) se añadieron. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Clorhidrato de (3S)–3–Fluoropirrolidina (13,7 mg, 109 µmol), HATU (90,2 mg, 237 µmol) y trietilamina (150 µl, 1,1 mmol) se añadieron otra vez y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se mezcló con agua y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente (acetonitrilo/agua con 0,1% de ácido fórmico)). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 60,9 mg (78% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,69 min; MS (ESIpos): m /z = 418 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (0,93), 0,008 (7,50), 0,146 (0,99), 2,121 (2,67), 2,267 (2,36), 2,327 (3,16), 2,367 (3,29), 2,670 (2,60), 2,698 (2,11), 2,716 (2,91), 2,738 (6,08), 2,745 (5,95), 2,758 (9,67), 2,779 (6,82), 2,815 (2,48), 2,837 (2,36), 2,859 (2,17), 2,868 (2,85), 2,882 (2,29), 3,352 (2,29), 3,376 (1,43), 3,437 (1,18), 3,500 (1,80), 3,519 (2,17), 3,609 (3,04), 3,634 (4,16), 3,654 (2,60), 3,679 (3,47), 3,691 (3,53), 3,732 (3,04), 3,798 (1,18), 3,843 (0,99), 3,938 (1,05), 3,970 (1,49), 3,991 (1,61), 4,014 (0,93), 4,080 (0,81), 4,701 (1,12), 4,715 (0,99), 4,902 (2,05), 4,909 (2,11), 4,924 (2,29), 4,931 (1,80), 4,970 (2,42), 4,977 (2,60), 4,992 (2,79), 5,020 (2,11), 5,061 (15,01), 5,070 (16,00), 5,113 (1,55), 5,281 (2,42), 5,378 (1,74), 5,414 (2,42), 5,500 (1,55), 5,730 (0,68), 7,610 (5,40), 7,622 (9,67), 7,635 (5,21), 8,573 (11,22), 8,585 (10,60).

Ejemplo 179

(5RS)–5–{[(3S)–3–Fluoropirrolidin–1–il]carbonil}–2–{[3–fluoro–2–(trifluorometil)piridin–4–il]metil}–2,5,6,7–tetrahidro–3H–pirrolo[2,1–c][1,2,4]triazol–3–ona (isómero 1)



(5RS)–5–{[(3S)–3–Fluoropirrolidin–1–il]carbonil}–2–{[3–fluoro–2–(trifluorometil)piridin–4–il]metil}–2,5,6,7–tetrahidro–3H–pirrolo[2,1–c][1,2,4]triazol–3–ona (mezcla diastereomérica; 2 isómeros) se separó por HPLC preparativa quiral [preparación de la muestra: 60 mg disuelto en 3 ml de acetonitrilo y 1 ml de etanol; volumen de inyección: 0,25 ml; columna: Daicel Chiralpak® AS–H 5 µm, 250 x 20 mm; eluyente: n–heptano/etanol 50:50; tasa de flujo: 15 ml/min; temperatura 25 ºC; detección UV: 210 nm]. Después de la separación, se aislaron 10,7 mg de isómero 1, que se eluyó primero y 15,6 mg de isómero 2, que se eluyó más tarde.

Isómero 1:

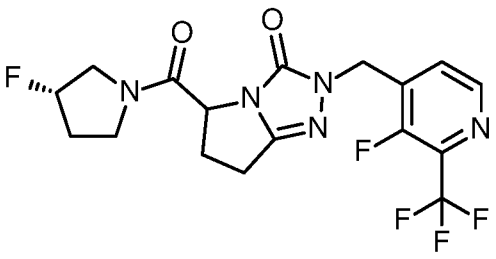
HPLC quiral analítica: R_t = 2,20 min, d. e. = 99% [columna: Daicel Chiraltek® AS, 50 x 4,6 mm; eluyente: i–hexano/etanol 50:50; tasa de flujo: 1 ml/min; detección UV: 220 nm].

LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,68 min; MS (ESIpos): m /z = 418 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (1,73), –0,008 (15,96), 0,008 (16,00), 0,146 (1,78), 1,100 (0,61), 1,118 (0,61), 1,235 (0,65), 2,104 (0,74), 2,155 (0,56), 2,257 (0,69), 2,327 (1,26), 2,366 (1,47), 2,396 (0,91), 2,417 (1,13), 2,441 (0,65), 2,523 (3,77), 2,665 (1,04), 2,670 (1,39), 2,698 (0,65), 2,710 (1,26), 2,746 (2,12), 2,758 (3,25), 2,764 (2,25), 2,775 (2,60), 2,792 (1,30), 2,814 (0,95), 2,844 (0,78), 2,866 (0,56), 3,345 (0,65), 3,356 (0,82), 3,375 (0,78), 3,386 (0,52), 3,403 (0,43), 3,477 (0,56), 3,502 (0,78), 3,520 (1,21), 3,545 (0,43), 3,572 (0,87), 3,586 (0,74), 3,609 (1,86), 3,635 (1,73), 3,700 (0,39), 3,722 (0,48), 3,969 (0,56), 3,991 (1,04), 4,017 (0,69), 4,058 (0,48), 4,083 (0,52), 4,111 (0,43), 5,023 (0,52), 5,071 (5,46), 5,116 (0,43), 5,278 (0,74), 5,367 (0,61), 5,412 (0,74), 5,498 (0,69), 7,610 (1,21), 7,623 (2,38), 7,635 (1,30), 8,574 (2,95), 8,586 (2,99).

Ejemplo 180

(5RS)–5–{[(3S)–3–Fluoropirrolidin–1–il]carbonil}–2–{[3–fluoro–2–(trifluorometil)piridin–4–il]metil}–2,5,6,7–tetrahidro–3H–pirrolo[2,1–c][1,2,4]triazol–3–ona (isómero 2)



(5RS)–5–{[(3S)–3–Fluoropirrolidin–1–il]carbonil}–2–{[3–fluoro–2–(trifluorometil)piridin–4–il]metil}–2,5,6,7–tetrahidro–3H–pirrolo[2,1–c][1,2,4]triazol–3–ona (mezcla diastereomérica; 2 isómeros) se separó por HPLC preparativa quiral [preparación de la muestra: 60 mg disuelto en 3 ml de acetonitrilo y 1 ml de etanol; volumen de inyección: Daicel Chiralpak® AS–H 5 µm, 250 x 20 mm; eluyente: n–heptano/etanol 50:50; tasa de flujo: 15 ml/min; temperatura 25 ºC; detección UV: 210 nm]. Después de la separación, se aislaron 10,7 mg de isómero 1, que se eluyó primero y 15,6 mg de isómero 2, que se eluyó más tarde.

Isómero 2:

HPLC quiral analítica: R_t = 3,51 min, d. e. = 97,4% [columna: Daicel Chiraltek® AS, 50 x 4,6 mm; eluyente: i–hexano/etanol 50:50; tasa de flujo: 1 ml/min; detección UV: 220 nm].

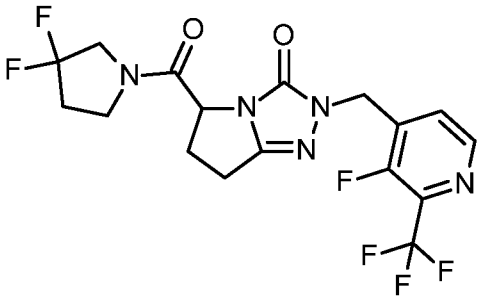
LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,67 min; MS (ESIpos): m /z = 418 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (1,64), –0,008 (16,00), 0,008 (14,04), 0,146 (1,71), 0,858 (0,44), 1,100 (0,65), 1,118 (0,58), 1,236 (0,91), 1,984 (0,40), 2,010 (0,44), 2,118 (1,20), 2,146 (1,16), 2,215 (0,87), 2,237 (0,98), 2,266 (1,13), 2,327 (1,78), 2,337 (1,13), 2,344 (0,80), 2,354 (0,87), 2,366 (1,53), 2,410 (0,87), 2,433 (1,16), 2,441 (1,31), 2,451 (0,87), 2,463 (1,05), 2,523 (4,33), 2,670 (1,38), 2,674 (1,35), 2,697 (0,95), 2,710 (1,49), 2,716 (1,60),

2,738 (3,67), 2,748 (2,15), 2,759 (4,51), 2,771 (2,80), 2,779 (4,98), 2,818 (1,53), 2,828 (0,84), 2,838 (1,45), 2,847 (1,60), 2,859 (1,82), 2,869 (2,07), 2,882 (1,53), 2,891 (1,31), 2,904 (0,95), 3,333 (2,25), 3,352 (1,56), 3,361 (1,02), 3,379 (0,84), 3,393 (0,80), 3,401 (0,87), 3,428 (0,98), 3,436 (1,05), 3,499 (0,76), 3,525 (1,05), 3,534 (0,91), 3,630 (2,04), 3,655 (2,00), 3,679 (2,73), 3,690 (2,69), 3,706 (2,40), 3,716 (1,78), 3,732 (2,15), 3,739 (1,78), 3,769 (0,80), 3,800 (1,05), 3,844 (0,87), 3,866 (0,55), 3,875 (0,55), 3,931 (0,76), 3,939 (0,84), 3,962 (0,58), 4,902 (1,60), 4,909 (1,75), 4,924 (1,82), 4,931 (1,56), 4,970 (1,85), 4,977 (2,04), 4,992 (2,25), 4,998 (1,82), 5,018 (0,95), 5,061 (7,31), 5,071 (7,53), 5,113 (0,98), 5,282 (1,38), 5,377 (1,09), 5,415 (1,35), 5,510 (1,02), 7,609 (2,69), 7,622 (5,16), 7,635 (2,95), 8,573 (5,60), 8,585 (5,67).

Ejemplo 181

(5RS)–5–[(3,3–Difluoropirrolidin–1–il)carbonil]–2–{[3–fluoro–2–(trifluorometil)piridin–4–il]metil}–2,5,6,7–tetrahidro–3H–pirrolo[2,1–c][1,2,4]triazol–3–ona (racemato)



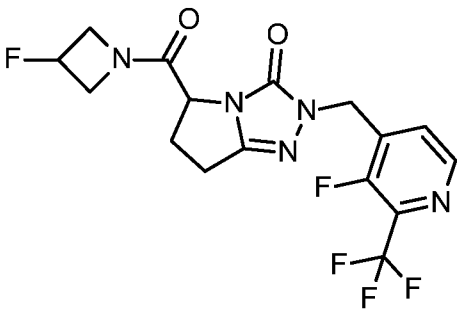
Ácido (5S)–2–{[3–Fluoro–2–(trifluorometil)piridin–4–il]metil}–3–oxo–2,5,6,7–tetrahidro–3H–pirrolo[2,1–c][1,2,4]triazol–5–carboxílico (66,0 mg, 182 µmol) se cargó inicialmente en THF (1,9 ml) a temperatura ambiente. Posteriormente, clorhidrato de 3,3–difluoropirrolidina (31,4 mg, 219 µmol), HATU (90,2 mg, 237 µmol) y trietilamina (150 µl, 1,1 mmol) se añadieron. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Clorhidrato de 3,3–Difluoropirrolidina (15,7 mg, 109 µmol), HATU (90,2 mg, 237 µmol) y trietilamina (150 µl, 1,1 mmol) se añadieron otra vez y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se mezcló con agua y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_18, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente (acetonitrilo/agua con 0,1% de ácido fórmico)). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 38,9 mg (49% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,75 min; MS (ESIpos): m /z = 436 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (0,93), –0,008 (7,61), 0,008 (6,67), 0,146 (0,86), 1,410 (1,15), 2,328 (1,87), 2,366 (2,22), 2,392 (1,51), 2,411 (2,51), 2,432 (4,52), 2,440 (3,30), 2,451 (3,66), 2,461 (3,95), 2,469 (3,09), 2,524 (5,96), 2,565 (3,01), 2,583 (1,94), 2,600 (1,08), 2,670 (2,30), 2,694 (1,00), 2,701 (1,08), 2,711 (3,52), 2,720 (2,22), 2,733 (2,44), 2,742 (4,52), 2,749 (3,01), 2,760 (4,66), 2,765 (5,24), 2,771 (5,67), 2,779 (3,52), 2,804 (3,37), 2,813 (3,23), 2,818 (2,94), 2,842 (2,51), 2,864 (1,58), 3,559 (4,09), 3,578 (6,82), 3,597 (3,66), 3,673 (0,65), 3,692 (1,08), 3,708 (3,66), 3,740 (3,73), 3,752 (1,94), 3,782 (3,16), 3,816 (2,15), 3,849 (0,50), 3,904 (0,86), 3,934 (1,72), 3,963 (2,22), 3,973 (1,87), 3,982 (2,51), 4,001 (2,08), 4,007 (2,08), 4,027 (1,00), 4,233 (0,86), 4,262 (1,87), 4,293 (1,79), 4,324 (0,65), 4,957 (2,15), 4,965 (2,22), 4,978 (2,58), 5,021 (1,65), 5,042 (2,73), 5,049 (2,37), 5,063 (16,00), 5,073 (14,28), 5,115 (1,72), 7,610 (2,58), 7,621 (5,09), 7,632 (2,80), 8,572 (8,18), 8,584 (8,18).

Ejemplo 182

(5RS)–5–[(3–Fluoroazetidin–1–il)carbonil]–2–{[3–fluoro–2–(trifluorometil)piridin–4–il]metil}–2,5,6,7–tetrahidro–3H–pirrolo[2,1–c][1,2,4]triazol–3–ona (racemato)



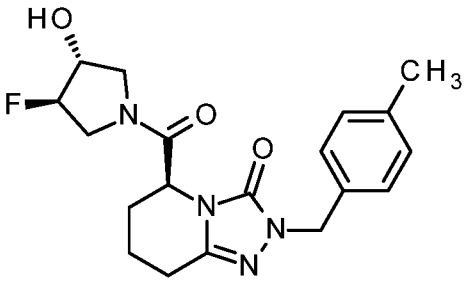
Ácido (5S)–2–{[3–Fluoro–2–(trifluorometil)piridin–4–il]metil}–3–oxo–2,5,6,7–tetrahidro–3H–pirrolo[2,1–c][1,2,4]triazol–5–carboxílico (66,0 mg, 182 µmol) se cargó inicialmente en THF (1,9 ml) a temperatura ambiente. Posteriormente, clorhidrato de 3–fluoroazetidina (24,4 mg, 219 µmol), HATU (90,2 mg, 237 µmol) y trietilamina (150 µl, 1,1 mmol) se añadieron. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Clorhidrato de 3–Fluoroazetidina (12,2 mg, 109 µmol), HATU (90,2 mg, 237 µmol) y trietilamina (150 µl, 1,1 mmol) se añadieron otra vez y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se mezcló con agua y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente (acetonitrilo/agua con 0,1% de ácido fórmico)). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 39,0 mg (52% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,67 min; MS (ESIpos): m /z = 404 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 0,146 (0,43), 2,328 (1,09), 2,366 (0,75), 2,412 (1,14), 2,444 (4,98), 2,670 (1,11), 2,710 (1,84), 2,749 (16,00), 3,942 (1,73), 3,970 (2,16), 4,003 (1,75), 4,033 (2,11), 4,204 (0,91), 4,221 (1,02), 4,235 (1,70), 4,250 (1,86), 4,263 (2,36), 4,274 (2,30), 4,287 (2,57), 4,300 (2,39), 4,331 (1,86), 4,355 (1,09), 4,434 (0,70), 4,460 (1,45), 4,499 (1,61), 4,515 (2,30), 4,552 (1,16), 4,567 (1,16), 4,668 (0,77), 4,701 (1,64), 4,715 (2,16), 4,750 (4,27), 4,761 (5,57), 5,011 (1,55), 5,053 (11,95), 5,108 (1,18), 5,355 (1,34), 5,401 (1,20), 5,498 (1,27), 5,544 (1,23), 5,733 (0,75), 7,612 (4,61), 7,625 (8,73), 7,638 (4,84), 7,870 (0,66), 8,567 (9,82), 8,579 (9,68).

Ejemplo 183

(5S)–5–{[(3R,4R)–3–Fluoro–4–hidroxipirrolidin–1–il]carbonil}–2–(4–metilbencil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona



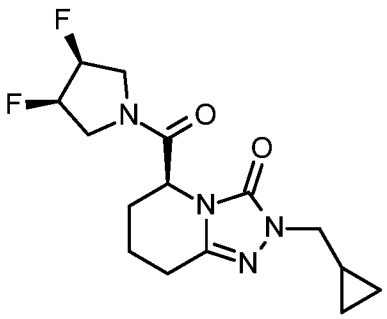
Ácido (5S)–2–(4–Metilbencil)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (100 mg, 327 µmol) se cargó inicialmente en THF (5,0 ml) a temperatura ambiente. Posteriormente, HBTU (161 mg, 425 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (280 µl, 1,6 mmol) se añadieron. Después de agitar durante 15 min, clorhidrato de (3R,4R)–4–fluoropirrolidin–3–ol (55,6 mg, 393 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Procedimiento 10). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 27,0 mg (22% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,19 min; MS (ESIpos): m /z = 375 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,008 (1,05), 0,008 (0,98), 1,721 (0,88), 1,913 (0,46), 1,950 (0,66), 2,040 (0,52), 2,047 (0,53), 2,056 (0,46), 2,273 (16,00), 2,518 (1,63), 2,522 (1,63), 2,562 (0,77), 2,585 (1,21), 2,628 (0,44), 3,350 (0,47), 3,381 (0,72), 3,457 (0,51), 3,474 (0,47), 3,531 (0,80), 3,557 (0,57), 3,601 (0,59), 3,651 (0,61), 3,690 (1,43), 3,757 (0,46), 4,230 (0,42), 4,338 (0,47), 4,748 (5,25), 4,794 (0,41), 4,809 (0,78), 4,818 (0,72), 4,825 (0,49), 4,903 (0,56), 5,032 (0,53), 5,571 (0,87), 5,580 (0,87), 5,595 (0,49), 5,603 (0,47), 5,662 (0,68), 5,671 (0,71), 5,703 (0,94), 5,712 (0,92), 7,101 (0,88), 7,124 (13,88), 7,147 (0,89).

Ejemplo 184

(5S)–2–(Ciclopropilmetil)–5–{[(3R,4S)–3,4–difluoropirrolidin–1–il]carbonil}–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona



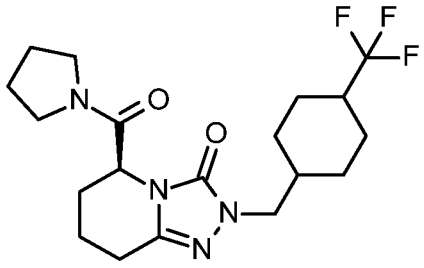
Bajo argón: ácido (5S)–2–(Ciclopropilmetil)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (115 mg, 460 µmol) se cargó inicialmente en THF (8,5 ml) a temperatura ambiente. Posteriormente, HATU (228 mg, 599 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (240 µl, 1,4 mmol) se añadieron. Después de agitar durante 15 min, clorhidrato de (3R,4S)–3,4–difluoropirrolidina (79,3 mg, 553 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió con agua y acetonitrilo y purified por HPLC preparativa (Chromatorex C_18, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente (acetonitrilo/agua con 0,1% de ácido fórmico)). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 53,3 mg (35% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,56 min; MS (ESIpos): m /z = 327 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 0,261 (12,07), 0,267 (12,21), 0,273 (12,25), 0,437 (10,80), 0,455 (10,86), 1,058 (3,69), 1,715 (5,00), 1,724 (4,78), 1,901 (1,20), 1,936 (2,51), 1,975 (2,53), 1,996 (2,05), 2,005 (1,59), 2,023 (2,13), 2,031 (2,37), 2,040 (2,55), 2,047 (2,47), 2,057 (2,29), 2,067 (1,95), 2,074 (1,97), 2,082 (1,71), 2,328 (0,60), 2,351 (0,50), 2,366 (0,78), 2,567 (3,73), 2,578 (4,58), 2,602 (5,04), 2,612 (6,20), 2,625 (3,47), 2,655 (1,93), 2,669 (1,41), 2,709 (0,42), 3,418 (0,94), 3,454 (14,61), 3,471 (16,00), 3,497 (2,67), 3,510 (2,61), 3,521 (2,53), 3,531 (2,55), 3,540 (1,59), 3,554 (1,24), 3,563 (1,65), 3,604 (1,57), 3,617 (1,89), 3,637 (1,35), 3,651 (1,65), 3,660 (2,07), 3,674 (3,47), 3,690 (3,05), 3,708 (2,67), 3,723 (2,69), 3,740 (2,27), 3,752 (2,17), 3,772 (1,39), 3,786 (1,06), 3,854 (1,63), 3,895 (1,18), 3,921 (1,51), 3,935 (1,67), 3,949 (1,12), 3,969 (1,67), 3,984 (1,63), 3,998 (1,04), 4,013 (0,94), 4,119 (1,06), 4,133 (1,22), 4,147 (1,18), 4,161 (2,13), 4,175 (1,37), 4,189 (1,16), 4,204 (1,02), 4,729 (4,68), 4,741 (6,85), 4,752 (4,56), 5,248 (1,77), 5,259 (1,83), 5,269 (2,07), 5,279 (1,73), 5,290 (1,26), 5,323 (1,55), 5,331 (1,57), 5,344 (1,71), 5,358 (1,65), 5,368 (1,99), 5,381 (2,29), 5,392 (1,87), 5,401 (1,93), 5,434 (1,30), 5,466 (1,55), 5,474 (1,55), 5,487 (1,22), 5,753 (11,24).

Ejemplo 185

(5S)–5–(Pirrolidin–1–ilcarbonil)–2–{[trans/cis–4–(trifluorometil)ciclohexil]metil}–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (isómero 1)



Ácido (5S)–3–Oxo–2–{[cis/trans–4–(trifluorometil)ciclohexil]metil}–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (mezcla diastereomérica, 2 isómeros) (445 mg, 1,26 mmol) se cargó inicialmente en THF (13 ml) a temperatura ambiente. Posteriormente, pirrolidina (120 µl, 1,5 mmol), HATU (621 mg, 1,63 mmol) y trietilamina (880 µl, 6,3 mmol) se añadieron y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante el fin de semana. La mezcla de reacción se mezcló con agua y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_18, 10 µm, 125 mm x 40 mm; eluyente: gradiente (acetonitrilo/agua con 0,1% de ácido fórmico)). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 158 mg (31% de la teoría) de la mezcla diastereomérica (2 isómeros).

(5S)–5–(Pirrolidin–1–ilcarbonil)–2–{[trans/cis–4–(trifluorometil)ciclohexil]metil}–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (mezcla diastereomérica; 2 isómeros) se separó por HPLC preparativa quiral [preparación de la muestra: 158 mg disuelto en 15 ml de metanol; volumen de inyección: 1 ml; columna: Daicel Chiralpak® IB 5 µm, 250 x 30 mm; eluyente: dióxido de carbono/etanol 70:30; tasa de flujo: 80 ml/min; temperatura 40 ºC; detección UV: 210

nm]. Después de la separación, se aislaron 56 mg de isómero 1, que se eluyó primero y 54 mg de isómero 2, que se eluyó más tarde.

Isómero 1:

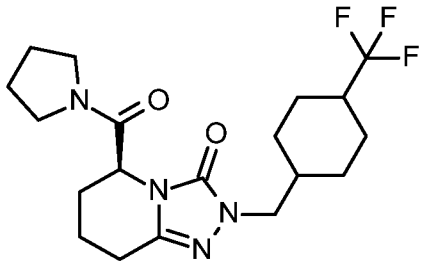
HPLC quiral analítica: R_t = 0,85 min, d. e. = 99% [columna: Daicel Chiralpak® IB, 50 x 4,6 mm; eluyente: n–heptano/etanol 70:30; tasa de flujo: 3 ml/min; detección UV: 210 nm].

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,53 min; MS (ESIpos): m /z = 401 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (600 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,465 (2,98), 1,473 (3,40), 1,480 (3,84), 1,487 (4,67), 1,490 (4,53), 1,502 (2,02), 1,507 (1,91), 1,513 (1,33), 1,517 (1,11), 1,524 (1,67), 1,532 (1,52), 1,539 (1,17), 1,549 (1,06), 1,554 (0,73), 1,586 (1,97), 1,591 (2,58), 1,598 (2,08), 1,605 (1,53), 1,612 (1,40), 1,619 (0,96), 1,666 (0,68), 1,679 (0,82), 1,684 (0,90), 1,688 (0,91), 1,693 (0,73), 1,702 (0,78), 1,707 (1,03), 1,711 (1,20), 1,717 (1,36), 1,723 (1,20), 1,733 (0,80), 1,763 (0,70), 1,775 (3,05), 1,786 (5,27), 1,798 (4,12), 1,809 (1,20), 1,899 (1,02), 1,910 (3,13), 1,921 (4,16), 1,932 (2,69), 1,944 (0,83), 1,945 (0,83), 1,954 (0,68), 1,971 (0,80), 1,977 (1,36), 1,986 (1,26), 1,999 (0,71), 2,005 (0,80), 2,009 (0,82), 2,015 (1,00), 2,017 (0,86), 2,023 (0,93), 2,028 (1,06), 2,033 (0,95), 2,047 (0,72), 2,051 (1,08), 2,057 (1,44), 2,064 (1,42), 2,071 (1,20), 2,077 (0,81), 2,265 (0,75), 2,273 (0,73), 2,281 (0,74), 2,512 (0,95), 2,520 (0,72), 2,558 (1,03), 2,603 (1,01), 2,610 (1,93), 2,618 (1,12), 2,630 (0,67), 2,638 (1,12), 3,226 (0,77), 3,237 (1,55), 3,246 (1,41), 3,249 (1,09), 3,257 (2,33), 3,269 (1,10), 3,312 (1,21), 3,324 (2,53), 3,331 (1,48), 3,337 (16,00), 3,343 (1,86), 3,355 (0,76), 3,439 (0,82), 3,450 (1,78), 3,455 (1,23), 3,462 (1,08), 3,467 (2,08), 3,478 (0,95), 3,567 (0,52), 3,580 (0,64), 3,590 (4,31), 3,596 (3,89), 3,604 (4,32), 3,610 (3,99), 3,618 (1,89), 3,629 (0,84), 3,633 (0,57), 4,706 (1,96), 4,711 (2,09), 4,716 (2,32), 4,721 (1,86), 5,759 (13,81).

Ejemplo 186

(5S)–5–(Pirrolidin–1–ilcarbonil)–2–{[trans/cis–4–(trifluorometil)ciclohexil]metil}–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (isómero 2)



(5S)–5–(Pirrolidin–1–ilcarbonil)–2–{[trans/cis–4–(trifluorometil)ciclohexil]metil}–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (mezcla diastereomérica; 2 isómeros) se separó por HPLC preparativa quiral [preparación de la muestra: 158 mg disuelto en 15 ml de metanol; volumen de inyección: 1 ml; columna: Daicel Chiralpak® IB 5 µm, 250 x 30 mm; eluyente: dióxido de carbono/etanol 70:30; tasa de flujo: 80 ml/min; temperatura 40 ºC; detección UV: Después de la separación, se aislaron 56 mg de isómero 1, que se eluyó primero y 54 mg de isómero 2, que se eluyó más tarde.

Isómero 2:

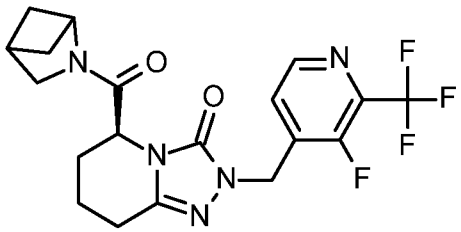
HPLC quiral analítica: R_t = 1,84 min, d. e. = 99% [columna: Daicel Chiralpak® IB, 50 x 4,6 mm; eluyente: n–heptano/etanol 70:30; tasa de flujo: 3 ml/min; detección UV: 210 nm].

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,55 min; MS (ESIpos): m /z = 401 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 0,957 (1,26), 0,991 (4,36), 1,023 (5,17), 1,043 (2,00), 1,053 (2,17), 1,147 (2,40), 1,155 (2,66), 1,179 (6,23), 1,186 (6,72), 1,211 (5,99), 1,218 (6,21), 1,243 (2,34), 1,621 (0,98), 1,637 (2,09), 1,647 (2,92), 1,681 (10,46), 1,693 (11,63), 1,706 (11,51), 1,747 (2,77), 1,765 (7,80), 1,782 (12,99), 1,799 (10,09), 1,817 (4,65), 1,832 (7,41), 1,863 (6,74), 1,885 (3,67), 1,902 (9,17), 1,918 (11,87), 1,935 (8,62), 1,952 (3,10), 1,960 (2,94), 1,971 (5,00), 1,983 (5,77), 1,995 (4,03), 2,010 (3,59), 2,020 (2,67), 2,035 (2,39), 2,045 (1,37), 2,057 (0,91), 2,070 (0,68), 2,152 (1,28), 2,160 (1,36), 2,182 (2,42), 2,192 (1,94), 2,204 (2,33), 2,235 (1,10), 2,568 (2,93), 2,588 (3,12), 2,600 (6,14), 2,612 (3,25), 2,629 (1,51), 2,642 (2,49), 2,653 (1,16), 3,212 (1,80), 3,229 (3,63), 3,242 (4,02), 3,258 (6,37), 3,275 (3,12), 3,325 (7,13), 3,343 (3,58), 3,355 (3,72), 3,373 (1,75), 3,390 (0,75), 3,407 (1,01), 3,427 (13,83), 3,443 (16,00), 3,468 (5,79), 3,485 (2,63), 3,578 (2,60), 3,595 (5,41), 3,603 (2,82), 3,611 (3,18), 3,619 (4,08), 3,636 (1,81), 4,682 (4,94), 4,692 (5,90), 4,697 (6,35), 4,706 (4,55), 5,754 (5,05).

Ejemplo 187

(5S)–5–(2–Azabiciclo[2,1,1]hex–2–ilcarbonil)–2–{[3–fluoro–2–(trifluorometil)piridin–4–il]metil}–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona



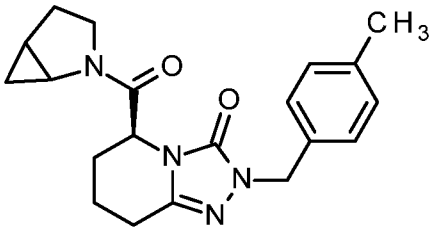
Ácido (5S)–2–{[3–Fluoro–2–(trifluorometil)piridin–4–il]metil}–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (126 mg, 319 µmol) se cargó inicialmente en THF (10 ml) a temperatura ambiente. Posteriormente, HBTU (157 mg, 414 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (560 µl, 3,2 mmol) se añadieron. Después de agitar durante 10 min, ácido 2–(3–azabiciclo[2,1,1]hexan)trifluoroacético (75,4 mg, 382 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se mezcló con agua y acetato de etilo y la fase orgánica se removió. La fase orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio y se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo con 0,1% de ácido fórmico). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 23,6 mg (17% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,31 min; MS (ESIpos): m /z = 426 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (1,09), –0,008 (10,21), 0,008 (7,21), 0,146 (0,87), 0,942 (1,20), 0,958 (1,04), 1,216 (1,37), 1,233 (1,75), 1,241 (2,51), 1,259 (2,68), 1,305 (3,39), 1,323 (2,84), 1,331 (2,57), 1,357 (5,57), 1,368 (7,10), 1,379 (5,19), 1,405 (1,15), 1,658 (1,80), 1,757 (3,66), 1,768 (3,39), 1,825 (1,91), 1,866 (1,97), 1,932 (3,39), 2,041 (6,44), 2,270 (0,82), 2,327 (2,57), 2,366 (2,35), 2,523 (8,41), 2,558 (4,15), 2,573 (3,71), 2,587 (4,15), 2,608 (4,15), 2,620 (5,84), 2,634 (3,66), 2,665 (3,55), 2,669 (3,49), 2,710 (2,35), 2,861 (2,84), 2,870 (2,78), 2,951 (1,86), 3,234 (3,06), 3,258 (5,41), 3,518 (2,29), 3,538 (3,06), 3,630 (2,84), 3,649 (2,18), 4,557 (2,62), 4,575 (2,57), 4,650 (1,69), 4,665 (2,57), 4,681 (4,04), 4,697 (3,66), 4,912 (2,62), 4,920 (3,11), 4,928 (3,22), 4,935 (2,73), 5,050 (6,23), 5,070 (16,00), 7,128 (0,82), 7,547 (2,57), 7,560 (5,95), 7,574 (5,24), 7,589 (2,02), 8,383 (0,44), 8,564 (9,67), 8,576 (9,72).

Ejemplo 188

(5S)–5–[(1SR,5RS)–2–Azabiciclo[3,1,0]hex–2–ilcarbonil]–2–(4–metilbencil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (Isómero 1)



(5S)–5–[(cis)–2–Azabiciclo[3,1,0]hex–2–ilcarbonil]–2–(4–metilbencil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (mezcla diastereomérica; 2 isómeros) se separó por HPLC preparativa quiral [preparación de la muestra: 85 mg disuelto en 5 ml de etanol; volumen de inyección: 0,4 ml; columna: Daicel Chiralpak® AY–H 5 µm, 250 x 20 mm; eluyente: n–heptano/etanol 20:80; tasa de flujo: 20 ml/min; temperatura 25 ºC; detección UV: 220 nm]. Después de la separación, se aislaron 32,5 mg de isómero 1, que se eluyó primero y 38,2 mg de isómero 2, que se eluyó más tarde.

Isómero 1:

HPLC quiral analítica: R_t = 4,02 min, d. e. = 100% [columna: Daicel Chiraltrek® AY–3–3 µm 50 x 6 mm; eluyente: n–heptano/etanol 20:80; tasa de flujo: 1 ml/min; detección UV: 220 nm].

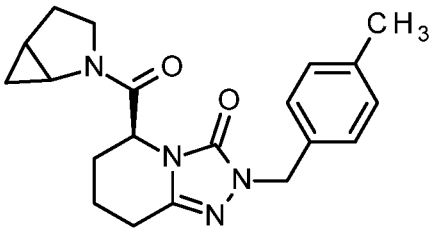
LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,40 min; MS (ESIpos): m /z = 353 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 0,615 (0,46), 0,622 (0,54), 0,629 (0,93), 0,635 (0,92), 0,641 (0,61), 0,648 (0,51), 0,809 (0,76), 0,817 (0,50), 0,823 (0,47), 0,831 (0,78), 1,567 (0,43), 1,572 (0,41), 1,588 (0,43), 1,714 (0,42), 1,738 (0,72), 1,752 (0,82), 1,767 (0,82), 1,772 (0,81), 1,788 (0,56), 1,876 (0,40), 1,884 (0,65), 1,892 (0,58), 1,907 (0,57), 1,914 (0,54), 2,006 (0,50), 2,019 (0,71), 2,027 (0,71), 2,039 (0,88), 2,047 (0,75), 2,055 (0,78), 2,062 (0,61), 2,072 (0,55), 2,085 (0,41), 2,147 (0,65), 2,273 (12,38), 2,521 (1,08), 2,563 (0,61), 2,575 (0,60), 2,585 (0,88), 2,597

(0,58), 2,956 (0,78), 2,965 (0,46), 2,978 (0,41), 2,987 (0,84), 3,697 (0,82), 3,703 (0,88), 3,712 (0,99), 3,718 (0,98), 3,729 (1,15), 3,755 (0,41), 4,754 (5,01), 5,069 (0,77), 5,077 (0,94), 5,085 (0,87), 5,092 (0,76), 7,105 (0,41), 7,127 (16,00), 7,149 (0,41).

Ejemplo 189

(5S)–5–[(1SR,5RS)–2–Azabiciclo[3,1,0]hex–2–ilcarbonil]–2–(4–metilbencil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (Isómero 2)



(5S)–5–[(cis)–2–Azabiciclo[3,1,0]hex–2–ilcarbonil]–2–(4–metilbencil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (mezcla diastereomérica; 2 isómeros) se separó por HPLC preparativa quiral [preparación de la muestra: 85 mg disuelto en 5 ml de etanol; volumen de inyección: 0,4 ml; columna: Daicel Chiralpak® AY–H 5 µm, 250 x 20 mm; eluyente: n–heptano/etanol 20:80; tasa de flujo: 20 ml/min; temperatura 25 ºC; detección UV: 220 nm]. Después de la separación, se aislaron 32,5 mg de isómero 1, que se eluyó primero y 38,2 mg de isómero 2, que se eluyó más tarde isolated.

Isómero 2:

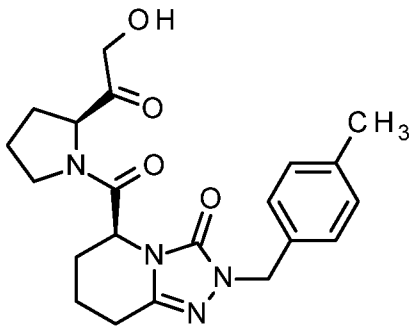
HPLC quiral analítica: R_t = 5,66 min, d. e. = 100% [columna: Daicel Chiraltrek® AY–3–3 µm 50 x 6 mm; eluyente: n–heptano/etanol 20:80; tasa de flujo: 1 ml/min; detección UV: 220 nm].

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,40 min; MS (ESIpos): m /z = 353 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 0,614 (0,50), 0,620 (0,50), 0,626 (0,41), 0,635 (0,65), 0,641 (0,60), 0,649 (1,02), 0,655 (1,00), 0,662 (0,63), 0,668 (0,58), 0,882 (0,78), 0,890 (0,52), 0,896 (0,49), 0,904 (0,80), 1,650 (0,44), 1,663 (0,49), 1,675 (0,55), 1,686 (0,65), 1,699 (0,66), 1,711 (0,49), 1,717 (0,46), 1,738 (0,71), 1,752 (1,01), 1,766 (0,91), 1,773 (0,80), 1,787 (0,63), 1,849 (0,41), 1,859 (0,77), 1,869 (0,51), 1,881 (0,53), 1,891 (0,53), 1,931 (0,50), 1,940 (0,52), 1,957 (0,47), 1,974 (0,44), 1,984 (0,56), 1,990 (0,56), 2,008 (0,63), 2,029 (0,60), 2,043 (0,80), 2,057 (0,46), 2,070 (0,43), 2,083 (0,41), 2,117 (0,70), 2,125 (0,46), 2,133 (0,56), 2,145 (0,56), 2,153 (0,61), 2,161 (0,55), 2,272 (15,63), 2,523 (0,89), 2,569 (0,89), 2,584 (1,31), 2,596 (0,68), 2,625 (0,46), 3,130 (0,70), 3,151 (1,03), 3,161 (0,58), 3,171 (0,50), 3,181 (0,88), 3,202 (0,43), 3,480 (0,51), 3,486 (0,56), 3,495 (0,90), 3,501 (0,87), 3,510 (0,57), 3,516 (0,48), 3,578 (0,46), 3,588 (0,49), 3,603 (0,58), 3,612 (0,61), 3,619 (0,51), 3,634 (0,43), 3,677 (0,56), 3,683 (0,53), 3,944 (0,41), 4,710 (0,44), 4,719 (0,51), 4,725 (0,68), 4,742 (5,01), 4,750 (1,90), 4,925 (0,82), 4,934 (0,96), 4,941 (1,03), 4,949 (0,79), 7,104 (0,56), 7,126 (16,00), 7,147 (0,61).

Ejemplo 190

(5S)–5–{[(2S)–2–Glicoloilpirrolidin–1–il]carbonil}–2–(4–metilbencil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona



Acetato de 2–[(2S)–1–{[(5S)–2–(4–Metilbencil)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–il]carbonil}pirrolidin–2–il]–2–oxoetilo (124 mg, 282 µmol) se cargó inicialmente en THF (1,5 ml) y agua (1,5 ml) e hidróxido de litio (16,9 mg, 706 µmol) disuelto en agua se añadió. Después de agitar durante 30 min, la mezcla de reacción se mezcló a temperatura ambiente con agua, ácido clorhídrico acuoso 1 N y solución acuosa saturada de

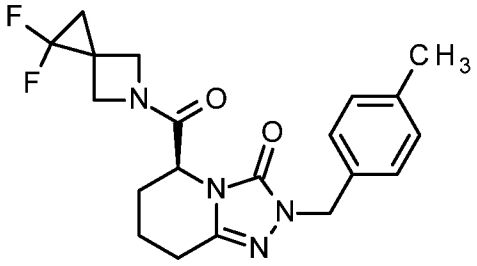
cloruro de sodio. La fase orgánica se removió y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Procedimiento 11). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 21,7 mg (19% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,16 min; MS (ESIpos): m /z = 399 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,008 (2,58), 0,008 (2,09), 1,569 (0,46), 1,595 (0,59), 1,606 (0,60), 1,632 (0,43), 1,697 (0,48), 1,715 (1,13), 1,730 (1,83), 1,746 (1,66), 1,753 (1,01), 1,762 (1,38), 1,778 (0,83), 1,892 (0,57), 1,910 (1,44), 1,922 (1,77), 1,927 (1,91), 1,939 (1,34), 1,945 (1,40), 2,036 (1,22), 2,047 (2,10), 2,058 (2,01), 2,123 (0,47), 2,140 (0,76), 2,161 (0,86), 2,172 (0,80), 2,193 (0,71), 2,269 (16,00), 2,467 (0,53), 2,523 (1,88), 2,559 (1,48), 2,573 (1,07), 2,601 (0,45), 3,540 (0,50), 3,558 (1,07), 3,565 (0,78), 3,575 (0,71), 3,582 (1,28), 3,600 (0,60), 3,740 (0,62), 3,756 (1,21), 3,765 (0,70), 3,773 (0,74), 3,781 (0,96), 3,797 (0,45), 4,153 (3,51), 4,170 (3,94), 4,559 (1,33), 4,573 (1,48), 4,580 (1,52), 4,595 (1,23), 4,731 (5,31), 4,735 (5,29), 4,808 (1,25), 4,820 (2,25), 4,831 (1,09), 5,177 (1,33), 5,192 (2,83), 5,207 (1,25), 7,090 (1,34), 7,112 (9,45), 7,118 (9,08), 7,125 (4,11), 7,139 (1,22).

Ejemplo 191

(5S)–5–[(1,1–Difluoro–5–azaspiro[2,3]hex–5–il)carbonil]–2–(4–metilbencil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona



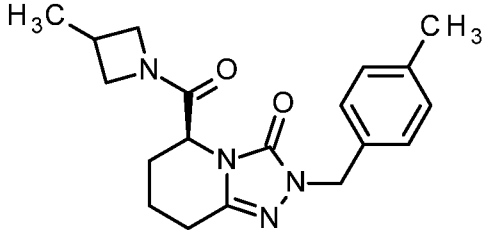
Ácido (5S)–2–(4–Metilbencil)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (50,0 mg, 174 µmol) se cargó inicialmente en diclorometano (4,0 ml) y DMF (7,0 ml) a temperatura ambiente. Posteriormente, hexafluorofosfato de 1–[bis(dimetilamino)metilen]–1H–benzotriazol–1–io 3–óxido (85,8 mg, 226 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (42 µl, 240 µmol) se añadieron. Después de agitar durante 15 min, clorhidrato de 1,1–difluoro–5–azaspiro[2,3]hexano (32,5 mg, 209 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex $C_1$8, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 22,0 mg (30% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 1,10 min; MS (ESIpos): m /z = 389 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,702 (1,18), 1,715 (1,79), 1,728 (1,34), 1,745 (0,60), 1,766 (1,06), 1,787 (1,43), 1,812 (1,15), 1,970 (0,63), 1,982 (0,82), 1,995 (0,85), 2,012 (0,82), 2,029 (0,80), 2,045 (0,53), 2,271 (12,65), 2,567 (1,06), 2,580 (1,02), 3,983 (0,66), 4,007 (1,20), 4,056 (1,17), 4,079 (0,63), 4,363 (0,81), 4,385 (0,86), 4,481 (0,52), 4,510 (0,93), 4,531 (1,39), 4,544 (0,53), 4,574 (0,46), 4,588 (0,69), 4,600 (0,40), 4,753 (5,83), 5,753 (0,46), 7,107 (0,42), 7,128 (16,00), 7,149 (0,45).

Ejemplo 192

(5S)–5–[(3–Metilazetidin–1–il)carbonil]–2–(4–metilbencil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona



Ácido (5S)–2–(4–Metilbencil)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (50,0 mg, 174 µmol) se cargó inicialmente en DMF (4,0 ml) y diclorometano (2,0 ml) a temperatura ambiente. Posteriormente, hexafluorofosfato de 1–[bis(dimetilamino)metilen]–1H–benzotriazol–1–io 3–óxido (85,8 mg, 226 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (79 µl, 450 µmol) se añadieron. Después de agitar durante 15 min, 3–metilazetidina hidrochloride

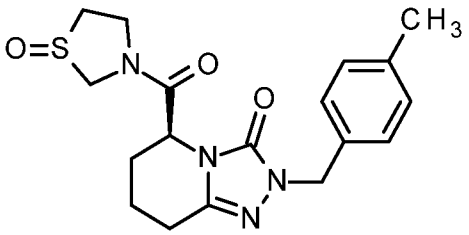
(22,5 mg, 209 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_18, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 39,3 mg (63% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 1,02 min; MS (ESIpos): m /z = 341 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,008 (0,45), 0,008 (0,43), 1,183 (4,30), 1,191 (4,27), 1,201 (4,62), 1,208 (4,13), 1,688 (1,31), 1,700 (1,87), 1,715 (1,47), 1,728 (0,65), 1,890 (0,48), 1,902 (0,53), 1,913 (0,79), 1,925 (0,90), 1,935 (0,57), 1,974 (0,74), 1,988 (0,69), 1,994 (0,69), 2,009 (0,68), 2,270 (14,75), 2,568 (1,78), 2,581 (0,90), 2,610 (0,61), 2,688 (0,48), 2,709 (0,62), 2,719 (0,54), 2,733 (0,45), 3,399 (0,56), 3,413 (0,56), 3,423 (0,61), 3,437 (0,57), 3,454 (0,58), 3,469 (0,59), 3,478 (0,65), 3,493 (0,60), 3,696 (0,54), 3,710 (0,60), 3,716 (0,64), 3,730 (0,55), 3,844 (0,53), 3,859 (0,61), 3,865 (0,65), 3,879 (0,56), 3,937 (0,60), 3,959 (0,95), 3,981 (0,54), 4,002 (0,61), 4,024 (0,99), 4,047 (0,54), 4,258 (0,58), 4,278 (1,15), 4,299 (0,52), 4,387 (0,55), 4,408 (1,09), 4,429 (0,52), 4,451 (0,63), 4,464 (1,38), 4,478 (1,38), 4,489 (0,61), 4,741 (6,73), 7,103 (0,54), 7,124 (16,00), 7,145 (0,55).

Ejemplo 193

(5S)–2–(4–Metilbencil)–5–{[(1RS)–1–oxido–1,3–tiazolidin–3–il]carbonil}–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (isómero 1)



(5S)–2–(4–Metilbencil)–5–{[(1RS)–1–oxido–1,3–tiazolidin–3–il]carbonil}–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (mezcla diastereomérica; 2 isómeros) se separó por HPLC preparativa quiral [preparación de la muestra: 24,8 mg disuelto en 1,5 ml de etanol; volumen de inyección: 1,5 ml; columna: Daicel Chiralpak® IA 5 µm, 250 x 20 mm; eluyente: etanol; tasa de flujo: 15 ml/min; temperatura 60 °C; detección UV: 220 nm]. Después de la separación, se aislaron 8,0 mg de isómero 1, que se eluyó primero y 10 mg de isómero 2, que se eluyó más tarde.

Isómero 1:

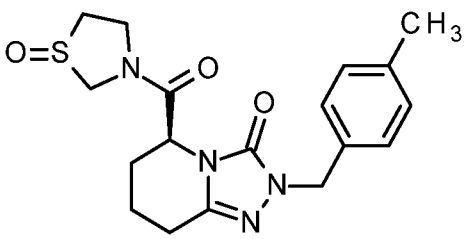
HPLC quiral analítica: R_t = 9,22 min, d. e. = 100% [columna: Daicel Chiralpak® IA 5 µm, 250 x 20 mm; eluyente: etanol; tasa de flujo: 15 ml/min; detección UV: 220 nm].

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,05 min; MS (ESIpos): m /z = 375 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,617 (0,54), 1,629 (0,55), 1,641 (0,49), 1,703 (0,50), 1,712 (0,48), 1,727 (0,47), 1,736 (0,52), 2,022 (1,00), 2,033 (1,04), 2,044 (0,82), 2,078 (0,73), 2,088 (0,68), 2,274 (16,00), 2,557 (0,73), 2,576 (0,73), 2,589 (1,02), 2,601 (0,86), 2,617 (0,53), 2,630 (0,43), 3,037 (0,51), 3,060 (1,07), 3,082 (1,14), 3,093 (0,85), 3,100 (0,84), 3,117 (0,44), 3,125 (0,49), 3,755 (0,42), 3,770 (0,42), 3,778 (0,77), 3,785 (0,54), 3,800 (0,46), 3,807 (0,42), 4,063 (0,41), 4,082 (0,56), 4,086 (0,53), 4,093 (0,44), 4,105 (0,47), 4,112 (0,48), 4,117 (0,44), 4,162 (0,48), 4,174 (0,85), 4,191 (0,74), 4,198 (0,79), 4,284 (0,75), 4,317 (0,90), 4,418 (1,33), 4,449 (1,48), 4,608 (0,60), 4,613 (0,60), 4,641 (0,49), 4,646 (0,50), 4,753 (7,88), 4,850 (0,71), 4,864 (1,03), 4,874 (0,71), 4,898 (0,46), 4,912 (0,61), 4,921 (0,44), 5,018 (0,94), 5,046 (0,85), 7,103 (0,85), 7,128 (12,94), 7,150 (1,01).

Ejemplo 194

(5S)–2–(4–Metilbencil)–5–{[(1RS)–1–oxido–1,3–tiazolidin–3–il]carbonil}–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (isómero 2)



(5S)–2–(4–Metilbencil)–5–{[(1RS)–1–oxido–1,3–tiazolidin–3–il]carbonil}–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (mezcla diastereomérica; 2 isómeros) se separó por HPLC preparativa quiral [preparación de la muestra: 24,8 mg disuelto en 1,5 ml de etanol; volumen de inyección: 1,5 ml; columna: Daicel Chiralpak® IA 5 µm, 250 x 20 mm; eluyente: etanol; tasa de flujo: 15 ml/min; temperatura 60 °C; detección UV: 220 nm]. Después de la separación, se aislaron 8,0 mg de isómero 1, que se eluyó primero y 10 mg de isómero 2, que se eluyó más tarde.

Isómero 2:

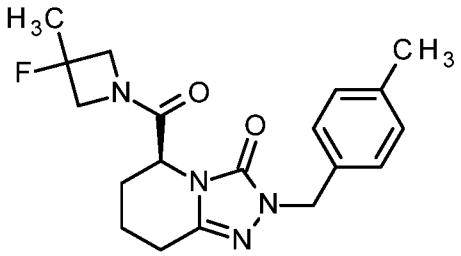
HPLC quiral analítica: R_t = 11,44 min, d. e. = 100% [columna: Daicel Chiralpak® IA 5 µm, 250 x 20 mm; eluyente: etanol; tasa de flujo: 15 ml/min; detección UV: 220 nm].

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,05 min; MS (ESIpos): m /z = 375 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,739 (0,77), 1,994 (1,34), 2,114 (0,42), 2,274 (16,00), 2,560 (1,09), 2,574 (0,86), 2,598 (1,53), 2,610 (0,98), 2,640 (0,61), 2,938 (0,54), 2,972 (0,59), 3,132 (0,43), 3,160 (0,56), 3,181 (0,77), 3,209 (0,40), 3,273 (0,59), 3,972 (1,19), 3,989 (1,18), 3,997 (1,06), 4,108 (0,72), 4,122 (0,72), 4,135 (0,43), 4,286 (0,52), 4,308 (0,71), 4,338 (1,47), 4,371 (1,58), 4,486 (1,01), 4,516 (1,12), 4,606 (1,00), 4,611 (0,98), 4,644 (0,79), 4,756 (6,31), 4,985 (1,16), 4,994 (1,28), 5,010 (0,98), 5,019 (1,39), 5,050 (0,71), 7,130 (14,05).

Ejemplo 195

(5S)–5–[(3–Fluoro–3–metilazetidin–1–il)carbonil]–2–(4–metilbencil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona



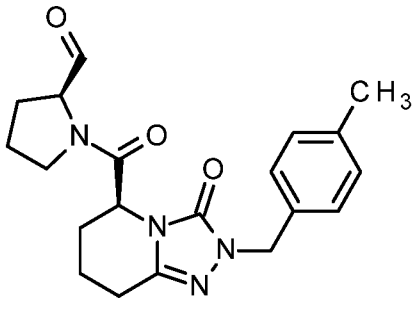
Ácido (5S)–2–(4–Metilbencil)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (50,0 mg, 174 µmol) se cargó inicialmente en DMF (2,0 ml) y N,N–diisopropiletilamina (79 µl, 450 µmol) a temperatura ambiente. Posteriormente, hexafluorofosfato de 1–[bis(dimetilamino)metilen]–1H–benzotriazol–1–io 3–óxido (85,8 mg, 226 µmol) y diclorometano (1,0 ml) se añadieron. Después de agitar durante 15 min, clorhidrato de 3–fluoro–3–metilazetidina (24,0 mg, 191 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 h. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex $C_1$8, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 23,9 mg (38% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,42 min; MS (ESIpos): m /z = 359 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,569 (3,12), 1,577 (3,06), 1,624 (3,10), 1,632 (3,04), 1,712 (1,77), 1,941 (0,71), 2,011 (0,74), 2,024 (0,68), 2,271 (13,50), 2,577 (1,67), 2,620 (0,50), 3,933 (0,54), 3,951 (0,47), 3,980 (1,33), 3,998 (0,90), 4,028 (0,93), 4,043 (0,99), 4,068 (0,41), 4,253 (0,47), 4,301 (0,51), 4,337 (0,49), 4,389 (0,52), 4,403 (0,55), 4,424 (0,65), 4,448 (0,83), 4,474 (0,70), 4,503 (0,81), 4,519 (1,19), 4,533 (1,19), 4,748 (7,16), 7,126 (16,00).

Ejemplo 196

(2S)–1–{[(5S)–2–(4–Metilbencil)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–il]carbonil}pirrolidin–2–carbaldehído



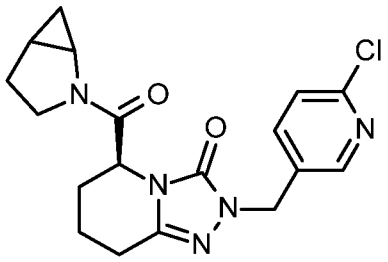
Cloruro de oxalilo (20 µl, 230 µmol) se cargó inicialmente en diclorometano (2 ml) y se enfrió hasta –78 °C. Posteriormente, una solución de dimetilsulfóxido (36 µl, 500 µmol) y diclorometano (1 ml) se añadió gota a gota y la mezcla se agitó a –78 °C durante 15 min. (5S)–5–{[(2S)–2–(Hidroximetil)pirrolidin–1–il]carbonil}–2–(4–metilbencil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (77,8 mg, 210 µmol), disuelto en diclorometano (2 ml), se añadió gota a gota y la mezcla de reacción se agitó a –78 °C durante otras 60 min. Trietilamina (150 µl, 1,1 mmol) de piridina se añadieron gota a gota y la mezcla se agitó a –78 °C durante otras 20 min. La mezcla de reacción se llevó hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se mezcló con agua. La fase orgánica se removió y la fase acuosa se extrajo tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2; eluyente: metanol/diclorometano 10/90). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 48,9 mg (57% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,35 min; MS (ESIpos): m /z = 369 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,008 (3,81), 0,008 (2,35), 1,013 (0,57), 1,091 (0,63), 1,235 (0,83), 1,645 (0,74), 1,657 (0,74), 1,670 (0,86), 1,691 (0,85), 1,705 (0,93), 1,724 (0,92), 1,735 (1,12), 1,748 (1,29), 1,760 (1,25), 1,771 (1,10), 1,782 (0,89), 1,826 (0,52), 1,842 (0,89), 1,858 (1,06), 1,875 (1,07), 1,883 (1,06), 1,892 (1,32), 1,906 (1,40), 1,922 (1,29), 1,937 (1,22), 1,949 (1,42), 1,966 (1,33), 1,985 (1,17), 1,996 (1,25), 2,011 (1,16), 2,020 (1,35), 2,037 (1,48), 2,049 (1,29), 2,064 (1,15), 2,078 (1,20), 2,086 (1,68), 2,099 (1,92), 2,110 (1,86), 2,122 (0,92), 2,233 (0,40), 2,268 (16,00), 2,327 (0,42), 2,518 (2,56), 2,567 (1,27), 2,575 (1,43), 2,587 (1,83), 2,602 (1,80), 2,616 (0,59), 2,628 (0,66), 2,669 (0,42), 3,184 (1,05), 3,211 (1,19), 3,239 (0,57), 3,248 (0,79), 3,266 (1,32), 3,401 (0,42), 3,425 (0,46), 3,576 (0,44), 3,593 (0,86), 3,600 (0,69), 3,618 (1,06), 3,634 (0,49), 3,745 (0,60), 3,763 (0,86), 3,771 (0,74), 3,785 (0,64), 4,323 (0,62), 4,332 (0,73), 4,338 (1,13), 4,344 (0,76), 4,354 (0,60), 4,359 (0,59), 4,709 (0,52), 4,740 (9,55), 4,780 (0,79), 4,792 (0,69), 4,801 (0,52), 4,838 (1,16), 4,849 (1,96), 4,862 (0,99), 5,000 (0,52), 5,007 (0,50), 5,686 (0,85), 5,701 (0,80), 5,753 (1,65), 5,816 (0,77), 5,832 (0,74), 7,090 (1,40), 7,097 (1,38), 7,112 (9,05), 7,118 (13,08), 7,139 (1,38), 9,344 (3,27), 9,349 (3,19).

Ejemplo 197

(5S)–5–[(1RS,5SR)–2–Azabiciclo[3,1,0]hex–2–ilcarbonil]–2–[(6–cloropiridin–3–il)metil]–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (isómero 1)



Ácido (5S)–2–[(6–cloropiridin–3–il)metil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (68,0 mg, 220 µmol) se cargó inicialmente en THF (3,7 ml) a temperatura ambiente. Posteriormente, HATU (109 mg, 286 µmol), clorhidrato de (1RS,5SR)–2–azabiciclo[3,1,0]hexano (31,6 mg, 264 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (120 µl, 660 µmol) se añadieron. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente (acetonitrilo/agua con 0,1% de ácido fórmico)). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 63,0 mg (77% de la teoría) de una mezcla diastereomérica (2 isómeros).

La mezcla diastereomérica (2 isómeros) se separó por HPLC preparativa quiral [preparación de la muestra: 63 mg disuelto en 2 ml de acetonitrilo; volumen de inyección: 0,25 ml; columna: Daicel Chiralpak® IF 5 µm, 250 x 20 mm; eluyente: n–heptano/etanol 20:80; tasa de flujo: 20 ml/min; temperatura 30 ºC; detección UV: 220 nm]. Después de la separación, se aislaron 15,3 mg de isómero 1, que se eluyó primero y 17,2 mg de isómero 2, que se eluyó más tarde.

Isómero 1:

HPLC quiral analítica: R_t = 2,91 min, d. e. > 99% [columna: Daicel Chiralpak® IB, 50 x 4,6 mm; eluyente: n–heptano/etanol 50:50; tasa de flujo: 1 ml/min; detección UV: 220 nm].

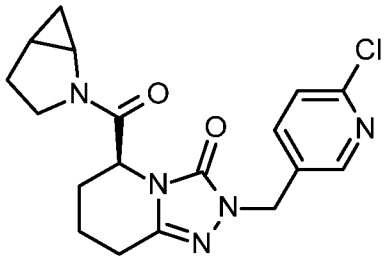
LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,14 min; MS (ESIpos): m /z = 374 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (1,50), –0,008 (13,97), 0,008 (12,20), 0,146 (1,59), 0,643 (2,92), 0,903 (2,39), 1,755 (2,56), 1,860 (1,94), 1,955 (2,03), 2,044 (2,30), 2,327 (3,18), 2,366 (2,65), 2,523 (9,72), 2,600 (3,54), 2,665 (2,30), 2,670 (3,09), 2,674 (2,56), 2,710 (2,39), 3,148 (2,56), 3,177 (2,56), 3,506 (2,39), 3,610 (1,59), 3,679

(1,50), 3,936 (1,33), 4,743 (1,50), 4,877 (16,00), 4,885 (8,66), 4,934 (2,39), 4,950 (2,74), 4,959 (2,21), 7,504 (6,63), 7,524 (8,49), 7,687 (3,71), 7,693 (5,04), 7,708 (2,74), 7,714 (3,89), 8,296 (5,04), 8,302 (6,72).

Ejemplo 198

(5S)–5–[(1SR,5RS)–2–Azabiciclo[3,1,0]hex–2–ilcarbonil]–2–[(6–cloropiridin–3–il)metil]–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (isómero 2)



(5S)–5–[(1RS,5SR)–2–Azabiciclo[3,1,0]hex–2–ilcarbonil]–2–[(6–cloropiridin–3–il)metil]–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (mezcla diastereomérica; 2 isómeros) se separó por HPLC preparativa quiral [preparación de la muestra: 63 mg disuelto en 2 ml de acetonitrilo; volumen de inyección: 0,25 ml; columna: Daicel Chiralpak® IF 5 µm, 250 x 20 mm; eluyente: n–heptano/etanol 20:80; tasa de flujo: 20 ml/min; temperatura 30 ºC; detección UV: 220 nm]. Después de la separación, se aislaron 15,3 mg de isómero 1, que se eluyó primero y 17,2 mg de isómero 2, que se eluyó más tarde.

Isómero 2:

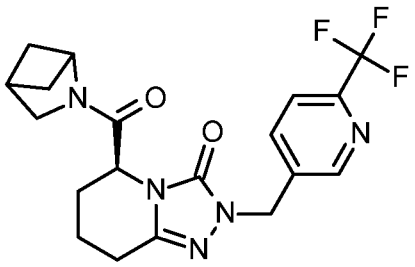
HPLC quiral analítica: R_t = 4,28 min, d. e. = 98% [columna: Daicel Chiralpak® IB, 50 x 4,6 mm; eluyente: n–heptano/etanol 50:50; tasa de flujo: 1 ml/min; detección UV: 220 nm].

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,15 min; MS (ESIpos): m /z = 374 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (1,33), –0,008 (16,00), 0,008 (9,33), 0,146 (1,24), 0,562 (0,89), 0,619 (2,22), 0,625 (2,49), 0,632 (4,00), 0,638 (3,91), 0,645 (2,58), 0,651 (2,13), 0,728 (0,80), 0,796 (1,69), 0,811 (3,38), 0,818 (2,22), 0,834 (3,38), 0,847 (1,60), 1,578 (2,04), 1,756 (3,91), 1,791 (2,93), 1,854 (1,42), 1,862 (1,51), 1,876 (2,13), 1,885 (2,76), 1,894 (2,31), 1,908 (2,22), 1,915 (2,13), 2,028 (3,11), 2,038 (3,02), 2,048 (3,38), 2,086 (1,69), 2,163 (2,58), 2,322 (1,69), 2,327 (2,22), 2,332 (1,69), 2,366 (2,04), 2,518 (12,36), 2,523 (11,82), 2,566 (4,18), 2,580 (3,29), 2,600 (4,09), 2,612 (2,76), 2,641 (1,60), 2,665 (1,87), 2,669 (2,31), 2,674 (1,69), 2,709 (2,13), 2,934 (1,51), 2,955 (3,38), 2,964 (2,04), 2,977 (1,78), 2,986 (3,56), 3,008 (1,42), 3,541 (1,24), 3,702 (4,09), 3,711 (4,80), 3,717 (4,18), 3,726 (4,71), 3,732 (5,24), 3,757 (1,87), 3,764 (1,69), 3,802 (0,98), 4,653 (1,07), 4,850 (1,33), 4,882 (7,20), 4,890 (14,22), 4,896 (13,07), 4,936 (1,07), 5,087 (3,38), 5,094 (4,09), 5,102 (3,73), 5,110 (3,20), 7,505 (7,20), 7,525 (8,98), 7,690 (5,96), 7,697 (5,87), 7,711 (4,98), 7,717 (4,80), 8,300 (6,76), 8,306 (6,49).

Ejemplo 199

(5S)–5–(2–Azabiciclo[2,1,1]hex–2–ilcarbonil)–2–{[6–(trifluorometil)piridin–3–il]metil}–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona



Ácido (5S)–3–Oxo–2–{[6–(trifluorometil)piridin–3–il]metil}–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (112 mg, 327 µmol) se cargó inicialmente en THF (5,0 ml) a temperatura ambiente. Posteriormente, HATU (161 mg, 425 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (570 µl, 3,3 mmol) se añadieron. Después de agitar durante 10 min, ácido 2–(3–azabiciclo[2,1,1]hexan)trifluoroacético (77,4 mg, 393 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 60 min. La mezcla de reacción se mezcló con agua y acetato de etilo y la fase orgánica se removió. La fase orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio y se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x

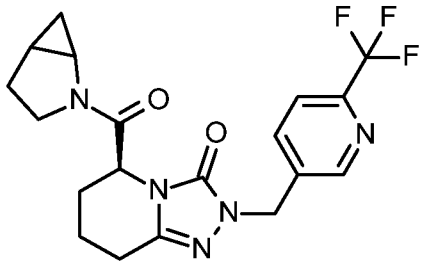
30 mm; eluyente: gradiente (acetonitrilo/agua con 0,1% de ácido fórmico)). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 24,2 mg (18% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,69 min; MS (ESIpos): m /z = 408 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,008 (3,67), 0,008 (3,09), 1,223 (0,73), 1,241 (0,84), 1,249 (1,36), 1,267 (1,47), 1,304 (1,61), 1,321 (1,54), 1,330 (1,47), 1,355 (3,02), 1,369 (4,75), 1,383 (2,69), 1,410 (1,26), 1,647 (0,82), 1,744 (1,96), 1,758 (1,82), 1,815 (0,96), 1,856 (1,05), 1,931 (1,87), 2,036 (3,56), 2,072 (0,98), 2,327 (0,98), 2,366 (0,98), 2,558 (3,13), 2,571 (2,48), 2,593 (2,60), 2,605 (3,58), 2,618 (2,08), 2,635 (0,84), 2,647 (1,24), 2,669 (1,26), 2,710 (1,15), 2,861 (1,59), 2,869 (1,57), 2,877 (1,64), 2,932 (1,01), 2,949 (1,05), 3,228 (1,66), 3,252 (2,90), 3,514 (1,43), 3,534 (1,87), 3,634 (1,78), 3,654 (1,26), 4,555 (1,47), 4,573 (1,50), 4,636 (1,03), 4,651 (1,47), 4,663 (1,10), 4,676 (2,08), 4,693 (2,01), 4,896 (1,50), 4,904 (1,78), 4,911 (1,80), 4,919 (1,47), 4,966 (0,73), 5,001 (7,72), 5,018 (5,08), 5,059 (0,70), 7,913 (16,00), 8,645 (5,01).

Ejemplo 200

(5S)–5–[(1RS,5SR)–2–Azabiciclo[3,1,0]hex–2–ilcarbonil]–2–{[6–(trifluorometil)piridin–3–il]metil}–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (isómero 1)



Ácido (5S)–3–Oxo–2–{[6–(trifluorometil)piridin–3–il]metil}–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (251 mg, 733 µmol) se cargó inicialmente en THF (12 ml) a temperatura ambiente. Posteriormente, HATU (362 mg, 953 µmol), clorhidrato de (1R,5S)–2–azabiciclo[3,1,0]hexano (105 mg, 880 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (380 µl, 2,2 mmol) se añadieron. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. HATU (279 mg, 733 µmol), clorhidrato de (1RS,5SR)–2–azabiciclo[3,1,0]hexano (88 mg, 733 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (127 µl, 1,7 mmol) se añadieron otra vez y la mezcla se agitó durante otras 20 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_18, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente (acetonitrilo/agua con 0,1% de ácido fórmico)). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 54,0 mg (18% de la teoría) de una mezcla diastereomérica (2 isómeros).

La mezcla diastereomérica (2 isómeros) se separó por HPLC preparativa quiral [preparación de la muestra: 54 mg disuelto en 20 ml de metanol; volumen de inyección: 1 ml; columna: Daicel Chiralpak® IE 5 µm, 250 x 20 mm; eluyente: dióxido de carbono/metanol 80:20; tasa de flujo: 80 ml/min; temperatura 40 ºC; detección UV: 210 nm]. Después de la separación, se aislaron 20,2 mg de isómero 1, que se eluyó primero y 21,3 mg de isómero 2, que se eluyó más tarde.

Isómero 1:

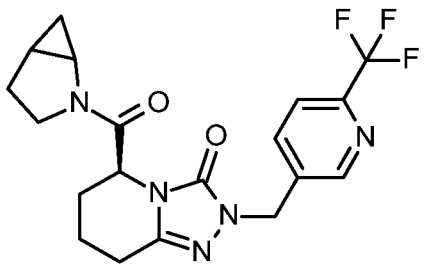
HPLC quiral analítica: R_t = 5,41 min, d. e. > 99,5% [columna: Daicel Chiralpak® IE, 50 x 4,6 mm; eluyente: n–heptano/metanol 80:20; tasa de flujo: 3 ml/min; detección UV: 210 nm].

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,32 min; MS (ESIpos): m /z = 408 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (0,66), –0,008 (5,58), 0,008 (5,50), 0,146 (0,59), 0,630 (1,98), 0,637 (1,98), 0,644 (2,57), 0,650 (2,13), 0,657 (1,32), 0,663 (1,17), 0,691 (0,81), 0,711 (0,81), 0,870 (0,81), 0,884 (1,61), 0,906 (1,69), 0,920 (0,73), 1,567 (0,66), 1,651 (0,95), 1,773 (2,13), 1,839 (0,73), 1,862 (1,54), 1,871 (0,95), 1,885 (0,88), 1,894 (0,81), 1,958 (1,47), 1,976 (1,32), 2,029 (1,17), 2,062 (1,83), 2,154 (1,10), 2,323 (1,03), 2,327 (1,39), 2,332 (1,10), 2,366 (1,03), 2,523 (5,43), 2,567 (2,06), 2,578 (1,83), 2,593 (1,98), 2,610 (2,79), 2,651 (1,03), 2,665 (1,47), 2,670 (1,76), 2,674 (1,25), 2,710 (1,17), 3,132 (1,32), 3,152 (1,76), 3,162 (1,69), 3,172 (0,95), 3,183 (1,98), 3,203 (0,81), 3,491 (1,10), 3,497 (1,25), 3,506 (1,91), 3,521 (1,25), 3,584 (1,03), 3,593 (1,10), 3,609 (1,25), 3,619 (1,32), 3,624 (1,10), 3,641 (0,95), 3,649 (0,81), 3,677 (0,73), 3,687 (1,25), 3,693 (1,17), 3,703 (0,73), 3,920 (0,51), 3,943 (0,88), 3,970 (0,51), 4,761 (1,17), 4,769 (0,81), 4,951 (1,69), 4,959 (2,06), 4,965 (2,20), 4,974 (1,76), 5,004 (9,69), 7,908 (10,94), 7,912 (16,00), 8,642 (3,82).

Ejemplo 201

(5S)–5–[(1SR,5RS)–2–Azabiciclo[3,1,0]hex–2–ilcarbonil]–2–{[6–(trifluorometil)piridin–3–il]metil}–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (isómero 2)



(5S)–5–[(1RS,5SR)–2–Azabiciclo[3,1,0]hex–2–ilcarbonil]–2–{[6–(trifluorometil)piridin–3–il]metil}–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (mezcla diastereomérica; 2 isómeros) se separó por HPLC preparativa quiral [preparación de la muestra: 54 mg disuelto en 20 ml de metanol; volumen de inyección: 1 ml; columna: Daicel Chiralpak® IE 5 µm, 250 x 20 mm; eluyente: dióxido de carbono/metanol 80:20; tasa de flujo: 80 ml/min; temperatura 40 ºC; detección UV: 210 nm]. Después de la separación, se aislaron 20,2 mg de isómero 1, que se eluyó primero y 21,3 mg de isómero 2, que se eluyó más tarde.

Isómero 2:

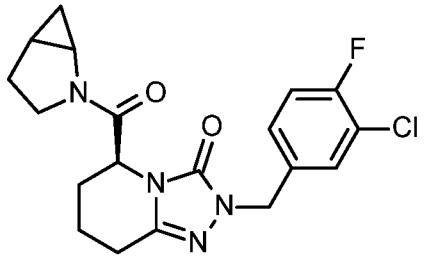
HPLC quiral analítica: R_t = 6,82 min, d. e. > 99,5% [columna: Daicel Chiralpak® IE, 50 x 4,6 mm; eluyente: n–heptano/metanol 80:20; tasa de flujo: 3 ml/min; detección UV: 210 nm].

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,33 min; MS (ESIpos): m /z = 408 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (0,51), –0,008 (4,45), 0,008 (4,11), 0,146 (0,51), 0,559 (0,56), 0,625 (1,18), 0,630 (1,41), 0,638 (2,42), 0,644 (2,42), 0,651 (1,63), 0,657 (1,30), 0,731 (0,45), 0,751 (0,51), 0,803 (0,96), 0,816 (2,03), 0,838 (2,03), 0,852 (0,96), 1,579 (1,18), 1,745 (1,35), 1,759 (2,37), 1,773 (2,42), 1,794 (2,03), 1,865 (0,90), 1,879 (1,01), 1,889 (1,69), 1,896 (1,35), 1,911 (1,30), 1,918 (1,18), 1,992 (0,90), 2,031 (1,80), 2,039 (1,58), 2,047 (1,58), 2,059 (1,75), 2,185 (1,52), 2,220 (0,90), 2,327 (1,13), 2,332 (0,85), 2,366 (0,79), 2,523 (4,39), 2,563 (2,37), 2,576 (2,03), 2,590 (1,80), 2,609 (2,42), 2,622 (1,63), 2,650 (0,96), 2,665 (1,35), 2,670 (1,41), 2,674 (1,01), 2,710 (0,90), 2,938 (0,90), 2,960 (2,08), 2,970 (1,24), 2,982 (1,01), 2,992 (2,14), 3,014 (0,85), 3,241 (0,51), 3,548 (0,73), 3,554 (0,73), 3,709 (2,42), 3,718 (2,93), 3,725 (2,54), 3,733 (2,76), 3,740 (3,21), 3,764 (1,13), 3,808 (0,51), 4,675 (0,68), 4,975 (0,90), 5,015 (7,21), 5,026 (6,42), 5,067 (0,90), 5,105 (2,03), 5,112 (2,48), 5,120 (2,31), 5,128 (1,97), 7,912 (15,94), 7,915 (16,00), 8,646 (5,41).

Ejemplo 202

(5S)–5–[(1RS,5SR)–2–Azabiciclo[3,1,0]hex–2–ilcarbonil]–2–(3–cloro–4–fluorobencil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (isómero 1)



Ácido (5S)–2–(3–cloro–4–fluorobencil)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (533 mg, 1,64 mmol) se cargó inicialmente en THF (1,5 ml) a temperatura ambiente. Posteriormente, HATU (809 mg, 2,13 mmol), clorhidrato de (1RS,5SR)–2–azabiciclo[3,1,0]hexano (235 mg, 1,96 mmol) y N,N–diisopropiletilamina (860 µl, 4,9 mmol) se añadieron. HATU (622 mg, 1,64 mmol), clorhidrato de (1RS,5SR)–2–azabiciclo[3,1,0]hexano (196 mg, 1,63 mmol) y N,N–diisopropiletilamina (287 µl, 1,6 mmol) se añadieron otra vez y la mezcla se agitó durante otras 20 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente (acetonitrilo/agua con 0,1% de ácido fórmico)). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 112 mg (18% de la teoría) de una mezcla diastereomérica (2 isómeros).

La mezcla diastereomérica (2 isómeros) se separó por HPLC preparativa quiral [preparación de la muestra: 112 mg disuelto en 2 ml de etanol; volumen de inyección: 0,35 ml; columna: Daicel Chiralpak® AY–H 5 µm, 250 x 20 mm; eluyente: n–heptano/etanol 40:60; tasa de flujo: 15 ml/min; temperatura 40 ºC; detección UV: 220 nm]. Después de la separación, se aislaron 42,1 mg de isómero 1, que se eluyó primero y 63,6 mg de isómero 2, que se eluyó más tarde.

Isómero 1:

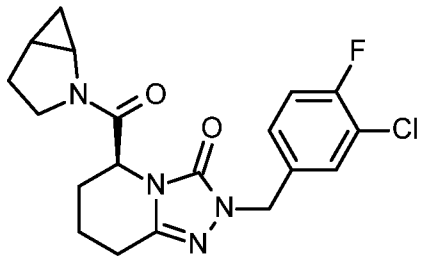
HPLC quiral analítica: R_t = 7,43 min, d. e. = 99% [columna: Daicel Chiralpak® AY–H 5 µm, 250 x 4,6 mm; eluyente: n–heptano/etanol 50:50; tasa de flujo: 1 ml/min; detección UV: 220 nm].

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,49 min; MS (ESIpos): m /z = 391 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (0,75), –0,008 (6,67), 0,008 (5,91), 0,146 (0,75), 0,626 (1,68), 0,633 (2,55), 0,639 (2,55), 0,646 (3,07), 0,652 (3,01), 0,659 (1,86), 0,665 (1,62), 0,676 (0,75), 0,693 (1,22), 0,713 (1,22), 0,727 (0,52), 0,870 (1,16), 0,885 (2,26), 0,892 (1,51), 0,906 (2,38), 0,920 (0,99), 1,548 (0,81), 1,569 (0,99), 1,583 (0,87), 1,657 (1,45), 1,692 (1,51), 1,711 (1,39), 1,756 (3,19), 1,770 (2,84), 1,791 (2,09), 1,830 (0,99), 1,840 (1,04), 1,851 (1,16), 1,861 (2,26), 1,871 (1,51), 1,882 (1,45), 1,893 (1,33), 1,946 (1,68), 1,955 (2,09), 1,988 (1,51), 2,008 (1,91), 2,025 (1,51), 2,051 (2,55), 2,059 (2,43), 2,085 (1,22), 2,131 (1,57), 2,139 (1,39), 2,148 (1,62), 2,159 (1,57), 2,168 (1,45), 2,328 (1,04), 2,366 (0,87), 2,523 (4,52), 2,564 (2,61), 2,575 (2,38), 2,591 (2,67), 2,606 (4,00), 2,619 (2,09), 2,635 (0,99), 2,648 (1,51), 2,665 (1,16), 2,670 (1,28), 2,710 (0,93), 3,106 (0,46), 3,131 (2,09), 3,151 (2,96), 3,161 (1,91), 3,172 (1,39), 3,182 (2,67), 3,202 (1,28), 3,483 (1,57), 3,489 (1,74), 3,499 (2,72), 3,504 (2,67), 3,514 (1,74), 3,519 (1,45), 3,582 (1,33), 3,591 (1,45), 3,607 (1,74), 3,616 (1,86), 3,622 (1,57), 3,638 (1,28), 3,648 (1,16), 3,664 (0,81), 3,670 (0,93), 3,680 (1,74), 3,686 (1,62), 3,696 (0,93), 3,918 (0,70), 3,944 (1,28), 3,967 (0,64), 4,736 (1,16), 4,751 (1,68), 4,760 (1,16), 4,817 (16,00), 4,825 (9,39), 4,942 (2,43), 4,950 (2,84), 4,957 (3,01), 4,966 (2,32), 7,228 (2,03), 7,234 (2,20), 7,243 (2,67), 7,248 (3,01), 7,255 (2,84), 7,260 (2,61), 7,372 (5,62), 7,395 (7,59), 7,417 (4,35), 7,435 (3,71), 7,453 (3,71).

Ejemplo 203

(5S)–5–[(1SR,5RS)–2–Azabiciclo[3,1,0]hex–2–ilcarbonil]–2–(3–cloro–4–fluorobencil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (isómero 2)



(5S)–5–[(1SR,5RS)–2–Azabiciclo[3,1,0]hex–2–ilcarbonil]–2–(3–cloro–4–fluorobencil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (mezcla diastereomérica; 2 isómeros) se separó por HPLC preparativa quiral [preparación de la muestra: 112 mg disuelto en 2 ml de etanol; volumen de inyección: 0,35 ml; columna: Daicel Chiralpak® AY–H 5 µm, 250 x 20 mm; eluyente: n–heptano/etanol 40:60; tasa de flujo: 15 ml/min; temperatura 40 ºC; detección UV: 220 nm]. Después de la separación, se aislaron 42,1 mg de isómero 1, que se eluyó primero y 63,6 mg de isómero 2, que se eluyó más tarde.

Isómero 2:

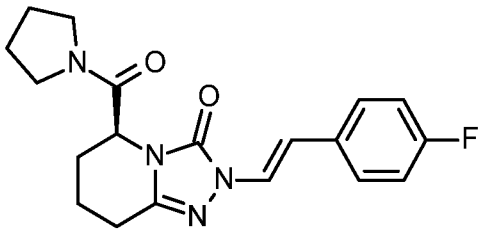
HPLC quiral analítica: R_t = 10,06 min, d. e. = 99% [columna: Daicel Chiralpak® AY–H 5 µm, 250 x 4,6 mm; eluyente: n–heptano/etanol 50:50; tasa de flujo: 1 ml/min; detección UV: 220 nm].

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,50 min; MS (ESIpos): m /z = 391 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,008 (4,82), 0,008 (3,02), 0,564 (0,72), 0,577 (0,47), 0,619 (1,70), 0,625 (1,95), 0,632 (3,12), 0,638 (3,02), 0,645 (2,02), 0,651 (1,67), 0,729 (0,60), 0,750 (0,60), 0,798 (1,29), 0,813 (2,58), 0,820 (1,70), 0,826 (1,61), 0,834 (2,55), 0,848 (1,13), 1,554 (1,32), 1,567 (1,48), 1,575 (1,42), 1,590 (1,51), 1,726 (1,32), 1,741 (2,27), 1,755 (3,06), 1,770 (2,93), 1,776 (2,83), 1,791 (2,30), 1,806 (0,94), 1,855 (1,07), 1,862 (1,20), 1,877 (1,45), 1,886 (2,14), 1,894 (1,83), 1,909 (1,83), 1,915 (1,73), 1,973 (0,57), 1,994 (1,10), 2,007 (1,39), 2,018 (2,30), 2,026 (2,30), 2,032 (2,30), 2,041 (2,39), 2,053 (2,61), 2,061 (2,39), 2,084 (1,39), 2,099 (1,01), 2,161 (2,08), 2,195 (1,20), 2,328 (0,60), 2,366 (0,54), 2,524 (3,59), 2,559 (2,80), 2,572 (2,46), 2,586 (2,14), 2,597 (2,14), 2,606 (2,93), 2,619 (1,98), 2,638 (0,88), 2,647 (1,07), 2,661 (0,82), 2,670 (0,69), 2,710 (0,50), 2,935 (1,23), 2,957 (2,65), 2,966 (1,57), 2,979 (1,45), 2,989 (2,77), 3,010 (1,13), 3,243 (0,76), 3,528 (0,47), 3,534 (0,50), 3,544 (0,88), 3,549 (0,85), 3,559 (0,47), 3,705 (2,93), 3,714 (3,46), 3,721 (3,31), 3,733 (3,69), 3,758 (1,42), 3,765 (1,23), 3,778 (0,44), 3,805 (0,66), 4,649 (0,69), 4,658 (0,79), 4,664 (0,82), 4,674 (0,60), 4,821 (4,98), 4,833 (16,00), 5,093 (2,68), 5,100 (3,18), 5,108 (2,87), 5,115 (2,46), 7,226 (2,02), 7,232 (2,11), 7,238 (2,20), 7,244 (2,52), 7,248 (2,83), 7,253 (2,68), 7,260 (2,52), 7,265 (2,14), 7,372 (4,63), 7,396 (6,17), 7,417 (3,62), 7,437 (3,94), 7,442 (3,75), 7,455 (3,87), 7,460 (3,53).

Ejemplo 204

(5S)–2–[(E)–2–(4–Fluorofenil)vinil]–5–(pirrolidin–1–ilcarbonil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona



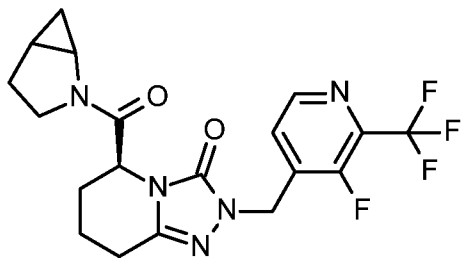
Ácido (5S)–2–[(E)–2–(4–Fluorofenil)vinil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (195 mg, 643 µmol) se cargó inicialmente en THF (6,0 ml) a temperatura ambiente. Posteriormente, HBTU (317 mg, 836 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (560 µl, 3,2 mmol) se añadieron. Después de agitar durante 15 min, pirrolidina (64 µl, 770 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se mezcló con agua y acetato de etilo y la fase orgánica se removió. La fase orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio y se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_18, 10 µm, 125 mm x 40 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo con 0,1% de ácido fórmico). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 68,5 mg (30% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,58 min; MS (ESIpos): m /z = 357 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (0,95), –0,008 (8,77), 0,008 (8,91), 0,146 (1,02), 1,288 (0,66), 1,732 (1,97), 1,743 (1,83), 1,768 (4,16), 1,783 (8,84), 1,800 (12,20), 1,817 (9,42), 1,832 (3,00), 1,893 (1,17), 1,905 (2,63), 1,922 (7,96), 1,938 (10,08), 1,955 (6,06), 1,973 (1,75), 1,988 (1,61), 2,014 (2,05), 2,024 (3,14), 2,047 (2,56), 2,056 (1,97), 2,062 (1,97), 2,072 (2,41), 2,085 (3,43), 2,091 (2,19), 2,099 (1,97), 2,327 (1,39), 2,366 (1,39), 2,523 (5,11), 2,613 (1,32), 2,627 (1,46), 2,638 (1,17), 2,655 (3,58), 2,670 (4,75), 2,680 (3,58), 2,695 (3,00), 2,704 (3,00), 2,716 (5,11), 2,728 (2,92), 2,746 (1,24), 2,758 (1,83), 2,771 (0,88), 3,238 (1,39), 3,256 (3,21), 3,268 (3,51), 3,285 (6,94), 3,344 (7,67), 3,356 (3,21), 3,361 (3,87), 3,374 (3,73), 3,391 (1,90), 3,457 (1,83), 3,474 (3,80), 3,482 (2,85), 3,491 (2,34), 3,499 (4,89), 3,516 (2,19), 3,611 (2,26), 3,627 (4,53), 3,635 (2,34), 3,644 (2,70), 3,652 (3,65), 3,669 (1,61), 4,791 (4,09), 4,800 (4,68), 4,806 (5,33), 4,815 (3,95), 5,754 (1,61), 6,747 (8,77), 6,783 (9,94), 7,121 (7,67), 7,144 (16,00), 7,166 (8,62), 7,330 (11,69), 7,367 (10,37), 7,519 (8,18), 7,533 (9,28), 7,541 (8,99), 7,555 (7,67).

Ejemplo 205

(5S)–5–[(1RS,5SR)–2–Azabiciclo[3,1,0]hex–2–ilcarbonil]–2–{[3–fluoro–2–(trifluorometil)piridin–4–il]metil}–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (mezcla diastereomérica; 2 isómeros)



Ácido (5S)–2–{[3–Fluoro–2–(trifluorometil)piridin–4–il]metil}–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (52,0 mg, 144 µmol) se cargó inicialmente en THF (130 µl) a temperatura ambiente. Posteriormente, HATU (71,3 mg, 188 µmol), N,N–diisopropiletilamina (76 µl, 430 µmol) y clorhidrato de (1RS,5SR)–2–azabiciclo[3,1,0]hexano (20,7 mg, 173 µmol) se añadieron. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_18, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente (acetonitrilo/agua con 0,1% de ácido fórmico)). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 35,0 mg (57% de la teoría) del compuesto del título.

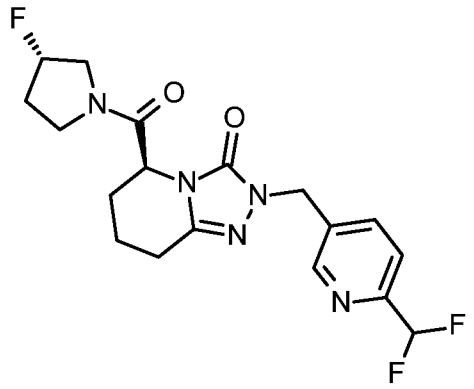
LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,40 min; MS (ESIpos): m /z = 426 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (1,74), –0,008 (16,00), 0,008 (14,61), 0,146 (1,74), 0,562 (0,63), 0,640 (2,99), 0,728 (0,49), 0,805 (0,90), 0,820 (1,88), 0,842 (1,88), 0,856 (0,83), 0,907 (0,56), 1,595 (1,25), 1,773 (3,20), 1,795 (2,43), 1,861 (1,11), 1,889 (1,67), 1,912 (1,25), 1,991 (1,32), 2,071 (2,02), 2,192 (1,67), 2,327 (2,23), 2,366 (2,16), 2,523 (7,51), 2,563 (2,92), 2,578 (2,37), 2,592 (2,09), 2,625 (2,92), 2,670 (3,27), 2,710 (2,16), 2,942 (0,90),

2,965 (1,81), 2,974 (1,04), 2,996 (2,09), 3,016 (0,83), 3,151 (0,56), 3,512 (0,63), 3,556 (0,63), 3,715 (2,23), 3,740 (2,99), 3,765 (1,04), 3,814 (0,49), 4,682 (0,63), 4,777 (0,42), 4,977 (0,63), 5,076 (9,25), 5,122 (2,23), 5,129 (2,30), 5,138 (2,16), 7,549 (2,50), 7,562 (4,52), 7,575 (2,71), 8,562 (4,94), 8,574 (5,08).

Ejemplo 206

(5S)–2–{[6–(Difluorometil)piridin–3–il]metil}–5–{[(3S)–3–fluoropirrolidin–1–il]carbonil}–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona



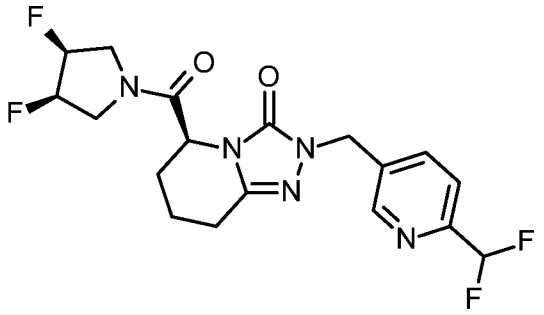
Ácido (5S)–2–{[6–(Difluorometil)piridin–3–il]metil}–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (100 mg, 25% de pureza, 77,1 µmol) se cargó inicialmente en THF (800 µl) a temperatura ambiente. Posteriormente, (3S)–3–fluoropirrolidina (8,24 mg, 92,5 µmol), HATU (38,1 mg, 100 µmol) y trietilamina (54 µl, 390 µmol) se añadieron. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se mezcló con agua y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente (acetonitrilo/agua con 0,1% de ácido fórmico)). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 15,8 mg (52% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,05 min; MS (ESIpos): m /z = 396 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (0,69), 0,146 (0,74), 0,950 (0,66), 1,007 (0,42), 1,732 (3,05), 1,874 (0,54), 1,914 (0,71), 1,998 (2,72), 2,026 (1,96), 2,090 (2,37), 2,106 (2,49), 2,137 (1,90), 2,268 (1,44), 2,327 (1,00), 2,366 (0,80), 2,565 (3,31), 2,605 (4,05), 2,648 (1,58), 2,665 (1,37), 2,710 (0,88), 3,273 (1,54), 3,302 (2,23), 3,320 (2,42), 3,368 (3,38), 3,396 (3,86), 3,406 (3,83), 3,468 (4,74), 3,494 (5,02), 3,523 (5,54), 3,546 (4,81), 3,572 (4,14), 3,599 (4,61), 3,636 (4,12), 3,654 (3,67), 3,679 (3,24), 3,705 (2,27), 3,725 (2,15), 3,745 (3,12), 3,775 (2,34), 3,786 (2,18), 3,857 (2,61), 3,918 (0,97), 3,943 (1,47), 4,008 (0,83), 4,039 (0,69), 4,688 (0,97), 4,698 (1,25), 4,704 (1,28), 4,713 (1,00), 4,746 (1,23), 4,761 (1,63), 4,769 (1,26), 4,818 (0,85), 4,831 (1,23), 4,870 (1,11), 4,955 (16,00), 5,261 (1,33), 5,350 (0,68), 5,392 (1,59), 5,481 (0,69), 5,515 (0,81), 6,807 (4,02), 6,944 (7,57), 7,081 (3,72), 7,682 (5,61), 7,702 (7,55), 7,819 (4,74), 7,839 (3,67), 8,563 (6,89).

Ejemplo 207

(5S)–2–{[6–(Difluorometil)piridin–3–il]metil}–5–{[(3R,4S)–3,4–difluoropirrolidin–1–il]carbonil}–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona



Ácido (5S)–2–{[6–(Difluorometil)piridin–3–il]metil}–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (100 mg, 25% de pureza, 77,1 µmol) se cargó inicialmente en THF (800 µl) a temperatura ambiente. Posteriormente, (3R,4S)–3,4–difluoropirrolidina (9,91 mg, 92,5 µmol), HATU (38,1 mg, 100 µmol) y trietilamina (54 µl, 390 µmol) se añadieron. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de

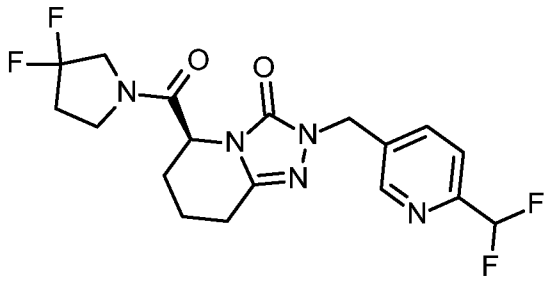
reacción se mezcló con agua y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente (acetonitrilo/agua con 0,1% de ácido fórmico)). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 16,4 mg (49% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,13 min; MS (ESIpos): m /z = 414 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,154 (1,88), –0,013 (16,00), 0,141 (1,83), 0,941 (0,39), 1,657 (0,55), 1,729 (0,61), 1,769 (0,33), 1,952 (0,39), 1,966 (0,55), 2,013 (0,66), 2,032 (0,50), 2,055 (0,55), 2,067 (0,50), 2,076 (0,50), 2,089 (0,44), 2,125 (0,33), 2,322 (2,33), 2,327 (1,77), 2,361 (2,05), 2,518 (5,92), 2,561 (1,38), 2,572 (0,94), 2,585 (0,89), 2,598 (1,33), 2,660 (1,83), 2,664 (2,44), 2,705 (1,94), 3,347 (0,39), 3,448 (0,33), 3,486 (0,39), 3,530 (0,50), 3,612 (0,33), 3,665 (0,39), 3,681 (0,55), 3,698 (0,66), 3,723 (0,55), 3,750 (0,44), 3,763 (0,39), 3,921 (0,39), 3,966 (0,33), 3,983 (0,39), 4,170 (0,39), 4,789 (0,89), 4,801 (1,27), 4,952 (5,04), 5,242 (0,39), 5,250 (0,39), 5,282 (0,33), 5,327 (0,44), 5,344 (0,39), 5,359 (0,33), 5,386 (0,44), 5,395 (0,50), 5,412 (0,39), 5,425 (0,33), 5,453 (0,39), 5,491 (0,39), 6,802 (0,94), 6,939 (2,05), 7,076 (1,00), 7,676 (1,38), 7,697 (1,88), 7,812 (1,27), 7,833 (1,00), 8,556 (2,10).

Ejemplo 208

(5S)–2–{[6–(Difluorometil)piridin–3–il]metil}–5–[(3,3–difluoropirrolidin–1–il)carbonil]–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona



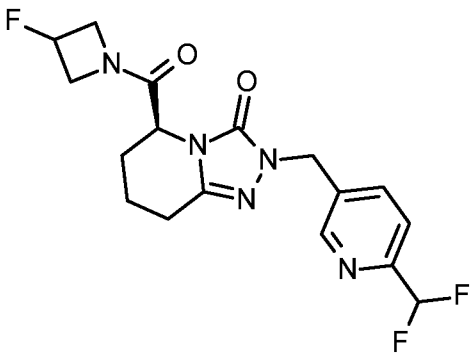
Ácido (5S)–2–{[6–(Difluorometil)piridin–3–il]metil}–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (100 mg, 25% de pureza, 77,1 µmol) se cargó inicialmente en THF (800 µl) a temperatura ambiente. Posteriormente, 3,3–difluoropirrolidina (9,91 mg, 92,5 µmol), HATU (38,1 mg, 100 µmol) y trietilamina (54 µl, 390 µmol) se añadieron. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se mezcló con agua y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente (acetonitrilo/agua con 0,1% de ácido fórmico)). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 24,3 mg (74% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,20 min; MS (ESIpos): m /z = 414 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (1,38), 0,146 (1,30), 1,041 (1,65), 1,673 (1,23), 1,731 (1,69), 2,002 (1,76), 2,012 (1,88), 2,047 (1,38), 2,327 (1,50), 2,366 (1,73), 2,381 (1,04), 2,410 (1,27), 2,431 (1,11), 2,563 (3,80), 2,573 (3,95), 2,588 (3,80), 2,605 (3,84), 2,648 (1,30), 2,670 (2,00), 2,710 (1,92), 2,884 (1,00), 3,533 (1,38), 3,541 (1,61), 3,550 (2,19), 3,560 (2,42), 3,580 (1,19), 3,636 (0,50), 3,668 (1,46), 3,703 (1,69), 3,747 (0,88), 3,782 (2,30), 3,811 (2,57), 3,829 (0,81), 3,891 (0,77), 3,909 (1,61), 3,935 (1,15), 3,953 (0,50), 3,993 (0,96), 4,021 (0,77), 4,037 (0,92), 4,065 (0,61), 4,148 (0,58), 4,179 (0,92), 4,206 (0,92), 4,759 (1,27), 4,774 (1,88), 4,784 (1,38), 4,831 (1,27), 4,846 (1,76), 4,856 (1,27), 4,957 (16,00), 6,806 (3,72), 6,943 (7,10), 7,081 (3,41), 7,682 (4,87), 7,702 (6,71), 7,820 (3,84), 7,840 (2,95), 8,157 (0,81), 8,563 (5,14).

Ejemplo 209

(5S)–2–{[6–(Difluorometil)piridin–3–il]metil}–5–[(3–fluoroazetidin–1–il)carbonil]–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona



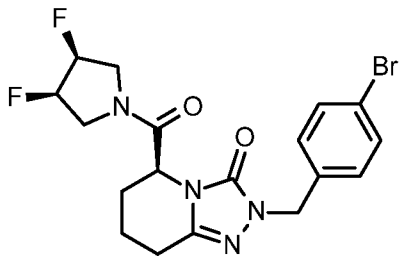
Ácido (5S)–2–{[6–(Difluorometil)piridin–3–il]metil}–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (100 mg, 25% de pureza, 77,1 µmol) se cargó inicialmente en THF (800 µl) a temperatura ambiente. Posteriormente, 3–fluoroazetidina (6,95 mg, 92,5 µmol), HATU (38,1 mg, 100 µmol) y trietilamina (54 µl, 390 µmol) se añadieron. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se mezcló con agua y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente (acetonitrilo/agua con 0,1% de ácido fórmico)). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 23,2 mg (77% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,01 min; MS (ESIpos): m /z = 382 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (1,89), –0,031 (0,40), –0,026 (0,55), –0,024 (0,65), –0,020 (0,84), –0,018 (1,09), –0,015 (1,39), –0,008 (16,00), –0,007 (12,42), 0,008 (15,60), 0,015 (1,74), 0,018 (0,94), 0,021 (0,70), 0,026 (0,45), 0,028 (0,40), 0,033 (0,35), 0,146 (1,94), 0,990 (0,55), 1,701 (1,19), 1,709 (1,24), 1,939 (0,60), 1,949 (0,75), 1,965 (0,80), 1,975 (0,80), 2,008 (0,70), 2,323 (1,64), 2,327 (2,43), 2,332 (1,84), 2,366 (1,79), 2,445 (0,45), 2,464 (0,70), 2,523 (5,42), 2,526 (4,02), 2,558 (2,09), 2,562 (1,94), 2,566 (1,44), 2,569 (1,19), 2,572 (1,19), 2,579 (1,84), 2,594 (2,34), 2,606 (1,29), 2,622 (0,75), 2,636 (0,80), 2,649 (0,45), 2,665 (1,79), 2,670 (2,34), 2,674 (1,84), 2,709 (1,74), 3,930 (0,55), 3,963 (0,60), 3,994 (0,50), 4,023 (0,40), 4,173 (0,40), 4,216 (0,35), 4,225 (0,50), 4,238 (0,50), 4,255 (0,50), 4,273 (0,65), 4,296 (0,55), 4,326 (0,45), 4,367 (0,45), 4,393 (0,35), 4,432 (0,40), 4,459 (0,45), 4,504 (0,40), 4,521 (0,35), 4,548 (1,44), 4,561 (2,14), 4,573 (1,49), 4,688 (0,35), 4,715 (0,35), 4,958 (5,47), 5,351 (0,35), 5,407 (0,40), 5,496 (0,40), 6,805 (1,64), 6,942 (3,03), 7,080 (1,59), 7,680 (1,84), 7,700 (2,48), 7,823 (1,74), 7,842 (1,34), 8,568 (2,68).

Ejemplo 210

(5S)–2–(4–Bromobencil)–5–{[(3R,4S)–3,4–difluoropirrolidin–1–il]carbonil}–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona



Ácido (5S)–2–(4–Bromobencil)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (134 mg, 47% de pureza, 179 µmol) se cargó inicialmente en THF (2,6 ml) a temperatura ambiente. Posteriormente, HBTU (88,1 mg, 232 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (250 µl, 1,4 mmol) se añadieron. Después de agitar durante 5 min, clorhidrato de (3R,4S)–3,4–difluoropirrolidina (30,8 mg, 214 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se mezcló con agua y acetato de etilo y la fase orgánica se removió. La fase orgánica se lavó con solución al 10% de ácido cítrico y solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio y se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente (acetonitrilo/agua con 0,1% de ácido fórmico)). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 54,3 mg (69% de la teoría) del compuesto del título.

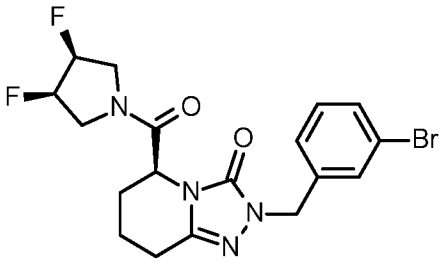
LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,47 min; MS (ESIpos): m /z = 441 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,174 (0,60), 1,664 (1,05), 1,725 (1,31), 1,925 (0,44), 1,959 (1,00), 1,988 (1,71), 2,004 (1,29), 2,029 (0,82), 2,038 (0,89), 2,046 (0,97), 2,054 (0,92), 2,063 (0,77), 2,073 (0,69), 2,081 (0,76), 2,089 (0,65), 2,328 (0,44), 2,558 (2,09), 2,569 (1,44), 2,583 (1,90), 2,596 (2,49), 2,608 (1,43), 2,628 (0,55), 2,639

(0,85), 2,669 (0,53), 3,452 (0,51), 3,486 (0,85), 3,507 (0,62), 3,524 (0,76), 3,533 (1,02), 3,542 (0,96), 3,566 (0,44), 3,575 (0,63), 3,586 (0,41), 3,612 (0,67), 3,626 (0,77), 3,645 (0,46), 3,659 (0,54), 3,668 (0,75), 3,682 (1,08), 3,701 (1,39), 3,715 (0,85), 3,724 (0,88), 3,733 (0,89), 3,753 (0,84), 3,764 (0,80), 3,786 (0,45), 3,799 (0,43), 3,863 (0,66), 3,905 (0,49), 3,925 (0,65), 3,939 (0,74), 3,953 (0,43), 3,974 (0,70), 3,988 (0,71), 4,003 (0,56), 4,020 (0,50), 4,127 (0,45), 4,142 (0,52), 4,156 (0,50), 4,169 (0,84), 4,183 (0,56), 4,196 (0,49), 4,211 (0,46), 4,789 (16,00), 5,254 (0,70), 5,264 (0,73), 5,275 (0,83), 5,285 (0,70), 5,296 (0,53), 5,310 (0,50), 5,327 (0,60), 5,336 (0,57), 5,349 (0,66), 5,364 (0,57), 5,377 (0,74), 5,387 (0,87), 5,398 (0,73), 5,406 (0,76), 5,416 (0,71), 5,428 (0,49), 5,439 (0,50), 5,448 (0,55), 5,472 (0,61), 5,479 (0,63), 5,492 (0,48), 7,173 (4,16), 7,180 (4,90), 7,194 (5,08), 7,201 (5,37), 7,527 (7,08), 7,545 (5,88), 7,548 (5,94).

Ejemplo 211

(5S)–2–(3–Bromobencil)–5–{[(3R,4S)–3,4–difluoropirrolidin–1–il]carbonil}–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona



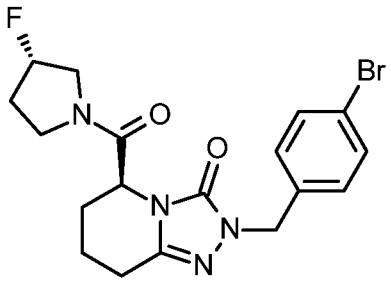
Ácido (5S)–2–(3–Bromobencil)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (128 mg, 59% de pureza, 215 µmol) se cargó inicialmente en THF (3,1 ml) a temperatura ambiente. Posteriormente, HBTU (106 mg, 279 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (300 µl, 1,7 mmol) se añadieron. Después de agitar durante 5 min, clorhidrato de (3R,4S)–3,4–difluoropirrolidina (37,0 mg, 258 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se mezcló con agua y acetato de etilo y la fase orgánica se removió. La fase orgánica se lavó con solución acuosa al 10% de ácido cítrico y solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio y se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_18, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente (acetonitrilo/agua con 0,1% de ácido fórmico)). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 23,2 mg (24% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,50 min; MS (ESIpos): m /z = 441 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,670 (1,28), 1,695 (0,91), 1,730 (1,61), 1,928 (0,54), 1,962 (1,20), 2,011 (1,55), 2,019 (1,18), 2,036 (0,94), 2,046 (1,09), 2,054 (1,18), 2,062 (1,15), 2,073 (1,00), 2,081 (0,85), 2,089 (0,96), 2,096 (0,81), 2,327 (0,54), 2,560 (1,83), 2,571 (2,22), 2,582 (1,65), 2,596 (2,31), 2,608 (3,03), 2,620 (1,72), 2,638 (0,65), 2,650 (1,00), 2,665 (0,85), 3,455 (0,57), 3,489 (1,00), 3,510 (0,74), 3,517 (0,80), 3,526 (0,87), 3,537 (1,22), 3,545 (1,15), 3,580 (0,80), 3,616 (0,78), 3,630 (0,91), 3,649 (0,54), 3,671 (0,89), 3,685 (1,24), 3,704 (1,54), 3,718 (0,98), 3,726 (1,29), 3,740 (0,89), 3,757 (1,05), 3,769 (1,07), 3,791 (0,50), 3,803 (0,52), 3,870 (0,80), 3,925 (0,81), 3,939 (0,85), 3,954 (0,50), 3,975 (0,85), 3,989 (0,81), 4,004 (0,52), 4,017 (0,46), 4,133 (0,54), 4,148 (0,59), 4,161 (0,57), 4,175 (0,96), 4,189 (0,65), 4,201 (0,57), 4,217 (0,52), 4,795 (2,35), 4,807 (3,61), 4,823 (16,00), 4,868 (0,41), 5,255 (0,83), 5,266 (0,87), 5,276 (0,98), 5,286 (0,81), 5,299 (0,61), 5,329 (0,70), 5,339 (0,70), 5,351 (0,78), 5,366 (0,68), 5,377 (0,91), 5,389 (1,05), 5,400 (0,83), 5,408 (0,89), 5,417 (0,83), 5,429 (0,59), 5,442 (0,59), 5,459 (0,74), 5,472 (0,72), 5,481 (0,74), 5,495 (0,57), 7,221 (1,92), 7,237 (3,02), 7,288 (2,18), 7,292 (2,61), 7,308 (3,75), 7,311 (4,42), 7,327 (1,78), 7,331 (2,05), 7,435 (5,42), 7,476 (3,16), 7,495 (2,57).

Ejemplo 212

(5S)–2–(4–Bromobencil)–5–{[(3S)–3–fluoropirrolidin–1–il]carbonil}–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona



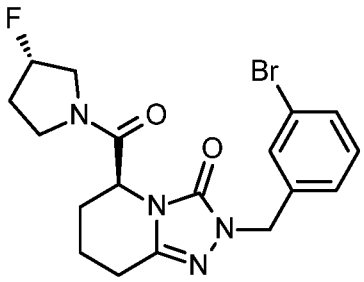
Ácido (5S)–2–(4–Bromobencil)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (134 mg, 47% de pureza, 179 µmol) se cargó inicialmente en THF (2,6 ml) a temperatura ambiente. Posteriormente, HBTU (88,1 mg, 232 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (250 µl, 1,4 mmol) se añadieron. Después de agitar durante 5 min, clorhidrato de (3S)–3–fluoropirrolidina (26,9 mg, 214 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se mezcló con agua y acetato de etilo y la fase orgánica se removió. La fase orgánica se lavó con solución acuosa al 10% de ácido cítrico y solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio y se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_18, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente (acetonitrilo/agua con 0,1% de ácido fórmico)). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 51,7 mg (66% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,40 min; MS (ESIpos): m /z = 423 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (1,20), –0,008 (9,55), 0,008 (10,75), 0,146 (1,20), 0,940 (0,85), 0,956 (0,80), 1,728 (4,00), 1,913 (0,90), 2,027 (1,60), 2,085 (2,35), 2,133 (1,70), 2,267 (1,45), 2,327 (1,60), 2,366 (0,85), 2,558 (3,25), 2,573 (2,10), 2,600 (3,30), 2,642 (1,30), 2,670 (1,75), 2,709 (0,90), 3,268 (0,95), 3,287 (2,35), 3,344 (1,60), 3,367 (1,10), 3,392 (1,15), 3,464 (0,90), 3,491 (1,10), 3,606 (0,70), 3,633 (3,60), 3,651 (2,55), 3,657 (2,65), 3,675 (1,95), 3,700 (1,40), 3,722 (1,45), 3,742 (2,65), 3,765 (2,00), 3,786 (1,55), 3,855 (3,20), 4,674 (1,50), 4,684 (1,85), 4,690 (1,95), 4,699 (1,55), 4,731 (1,90), 4,746 (3,25), 4,756 (1,90), 4,785 (16,00), 4,830 (0,70), 5,258 (1,70), 5,389 (2,05), 5,510 (1,10), 7,175 (6,10), 7,181 (8,15), 7,196 (8,05), 7,202 (8,55), 7,520 (1,90), 7,526 (13,45), 7,547 (12,20).

Ejemplo 213

(5S)–2–(3–Bromobencil)–5–{[(3S)–3–fluoropirrolidin–1–il]carbonil}–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona



Ácido (5S)–2–(3–Bromobencil)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (128 mg, 59% de pureza, 215 µmol) se cargó inicialmente en THF (3,1 ml) a temperatura ambiente. Posteriormente, HBTU (106 mg, 279 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (300 µl, 1,7 mmol) se añadieron. Después de agitar durante 5 min, clorhidrato de (3S)–3–fluoropirrolidina (32,4 mg, 258 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se mezcló con agua y acetato de etilo y la fase orgánica se removió. La fase orgánica se lavó con solución acuosa al 10% de ácido cítrico y solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio y se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_18, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente (acetonitrilo/agua con 0,1% de ácido fórmico)). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 55,5 mg (61% de la teoría) del compuesto del título.

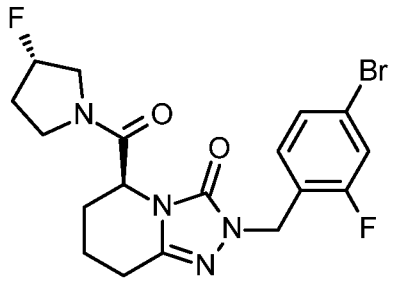
LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,40 min; MS (ESIpos): m /z = 423 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (0,62), 0,146 (0,65), 1,719 (3,49), 1,732 (4,21), 1,871 (0,78), 1,881 (0,75), 1,906 (1,01), 1,995 (1,21), 2,008 (1,21), 2,021 (1,76), 2,064 (1,67), 2,089 (2,48), 2,101 (2,74), 2,126 (1,76), 2,138 (2,02), 2,220 (1,08), 2,242 (1,08), 2,269 (1,47), 2,327 (0,95), 2,366 (0,69), 2,561 (2,45), 2,570 (2,78), 2,587 (2,12), 2,613 (3,46), 2,654 (1,34), 2,669 (1,50), 2,710 (0,82), 3,273 (0,85), 3,347 (1,21), 3,369 (1,14), 3,397 (1,18),

3,405 (1,14), 3,458 (0,85), 3,466 (0,88), 3,494 (1,14), 3,503 (1,08), 3,613 (0,69), 3,638 (3,89), 3,655 (2,61), 3,663 (2,81), 3,680 (2,06), 3,704 (1,50), 3,722 (1,60), 3,742 (3,23), 3,770 (2,06), 3,785 (2,06), 3,856 (3,33), 4,691 (1,53), 4,700 (1,86), 4,706 (1,99), 4,715 (1,57), 4,747 (1,96), 4,756 (2,25), 4,762 (2,58), 4,772 (1,99), 4,819 (16,00), 4,866 (0,88), 5,260 (1,63), 5,390 (2,22), 5,512 (1,21), 7,222 (2,94), 7,241 (4,70), 7,291 (4,70), 7,311 (7,93), 7,330 (3,69), 7,436 (7,09), 7,475 (4,34), 7,495 (3,56).

Ejemplo 214

(5S)–2–(4–Bromo–2–fluorobencil)–5–{[(3S)–3–fluoropirrolidin–1–il]carbonil}–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona



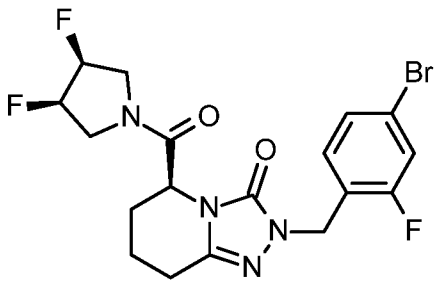
Ácido (5S)–2–(4–Bromo–2–fluorobencil)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (85,0 mg, 223 µmol) se cargó inicialmente en THF (2,0 ml) a temperatura ambiente. Posteriormente, HBTU (110 mg, 290 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (190 µl, 1,1 mmol) se añadieron. Después de agitar durante 5 min, clorhidrato de (3S)–3–fluoropirrolidina (33,6 mg, 267 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante el fin de semana. La mezcla de reacción se mezcló con agua y acetato de etilo y la fase orgánica se removió. La fase orgánica se lavó con solución acuosa al 10% de ácido cítrico y solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio y se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_18, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente (acetonitrilo/agua con 0,1% de ácido fórmico)). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 49,1 mg (50% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,47 min; MS (ESIpos): m /z = 441 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (2,07), –0,008 (15,92), 0,008 (15,04), 0,146 (1,91), 1,722 (6,61), 1,861 (1,35), 1,895 (1,67), 2,021 (2,87), 2,087 (3,82), 2,135 (2,63), 2,265 (2,31), 2,327 (3,26), 2,366 (2,55), 2,524 (9,47), 2,569 (3,42), 2,597 (5,17), 2,639 (1,99), 2,670 (3,34), 2,710 (2,47), 3,364 (1,67), 3,391 (1,83), 3,462 (1,27), 3,488 (1,83), 3,604 (1,19), 3,630 (6,05), 3,655 (4,38), 3,673 (3,18), 3,693 (2,31), 3,718 (2,55), 3,740 (4,38), 3,764 (3,42), 3,782 (2,79), 3,851 (5,25), 4,669 (2,55), 4,678 (3,34), 4,684 (3,50), 4,693 (2,71), 4,726 (3,18), 4,735 (3,58), 4,741 (4,22), 4,750 (3,18), 4,772 (3,90), 4,811 (16,00), 4,837 (10,27), 4,877 (2,71), 5,257 (2,63), 5,388 (3,42), 5,509 (1,83), 7,188 (3,98), 7,204 (7,08), 7,208 (8,68), 7,224 (4,06), 7,229 (4,70), 7,403 (8,36), 7,408 (8,60), 7,428 (7,24), 7,543 (7,56), 7,547 (7,16), 7,567 (7,72), 7,572 (7,24), 8,559 (0,64).

Ejemplo 215

(5S)–2–(4–Bromo–2–fluorobencil)–5–{[(3R,4S)–3,4–difluoropirrolidin–1–il]carbonil}–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona



Ácido (5S)–2–(4–Bromo–2–fluorobencil)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (85,0 mg, 223 µmol) se cargó inicialmente en THF (2,0 ml) a temperatura ambiente. Posteriormente, HBTU (110 mg, 290 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (190 µl, 1,1 mmol) se añadieron. Después de agitar durante 5 min, clorhidrato de (3R,4S)–3,4–difluoropirrolidina (38,4 mg, 267 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante el fin de semana. La mezcla de reacción se mezcló con agua y acetato de etilo y la fase orgánica se removió. La fase orgánica se lavó con solución acuosa al 10% de ácido cítrico y solución acuosa saturada de cloruro de sodio,

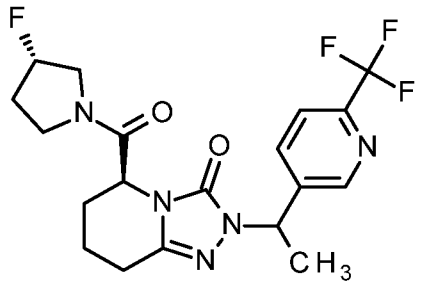
se secó sobre sulfato de sodio y se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_18, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente (acetonitrilo/agua con 0,1% de ácido fórmico)). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 50,6 mg (49% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,54 min; MS (ESIpos): m /z = 459 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (0,70), –0,008 (5,71), 0,008 (5,79), 0,146 (0,63), 1,636 (2,03), 1,661 (2,64), 1,670 (2,35), 1,685 (1,84), 1,699 (2,42), 1,711 (2,93), 1,720 (3,34), 1,734 (2,81), 1,911 (1,09), 1,953 (2,49), 1,962 (2,18), 1,978 (1,62), 1,998 (3,20), 2,022 (2,03), 2,032 (2,28), 2,040 (2,49), 2,048 (2,42), 2,056 (1,91), 2,067 (1,82), 2,073 (2,20), 2,083 (1,69), 2,327 (0,99), 2,366 (0,68), 2,577 (4,65), 2,591 (6,34), 2,603 (3,56), 2,621 (1,36), 2,633 (2,18), 2,646 (1,14), 2,665 (0,92), 2,670 (1,19), 2,674 (0,94), 2,710 (0,80), 3,448 (1,23), 3,457 (0,77), 3,483 (2,13), 3,504 (1,55), 3,511 (1,57), 3,521 (1,84), 3,530 (2,59), 3,538 (2,37), 3,563 (1,09), 3,573 (1,60), 3,583 (1,02), 3,611 (1,67), 3,624 (1,96), 3,643 (1,19), 3,657 (1,33), 3,666 (1,86), 3,680 (2,74), 3,698 (3,46), 3,713 (2,13), 3,722 (2,13), 3,731 (2,32), 3,751 (2,06), 3,761 (2,03), 3,783 (1,16), 3,796 (1,14), 3,825 (0,75), 3,861 (1,65), 3,902 (1,23), 3,921 (1,62), 3,935 (1,89), 3,950 (1,14), 3,971 (1,79), 3,985 (1,84), 4,000 (1,14), 4,013 (1,04), 4,124 (1,14), 4,138 (1,31), 4,152 (1,26), 4,166 (2,15), 4,179 (1,38), 4,192 (1,26), 4,208 (1,14), 4,778 (7,46), 4,785 (7,24), 4,795 (4,72), 4,816 (16,00), 4,830 (9,08), 4,838 (9,27), 4,869 (1,48), 4,877 (2,25), 5,243 (1,14), 5,252 (1,79), 5,265 (1,79), 5,274 (2,03), 5,283 (1,69), 5,295 (1,31), 5,327 (1,48), 5,336 (1,50), 5,348 (1,60), 5,363 (1,43), 5,375 (1,89), 5,386 (2,25), 5,398 (1,86), 5,406 (1,91), 5,414 (1,69), 5,425 (1,23), 5,439 (1,23), 5,456 (1,52), 5,470 (1,57), 5,478 (1,62), 5,492 (1,21), 5,501 (0,80), 7,180 (3,00), 7,188 (3,53), 7,200 (6,70), 7,208 (7,53), 7,221 (3,87), 7,228 (4,16), 7,405 (8,08), 7,425 (6,80), 7,545 (7,07), 7,549 (4,96), 7,569 (7,21), 7,573 (4,99).

Ejemplo 216

(5S)–5–{[(3S)–3–Fluoropirrolidin–1–il]carbonil}–2–{(1RS)–1–[6–(trifluorometil)piridin–3–il]etil}–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (isómero 1)



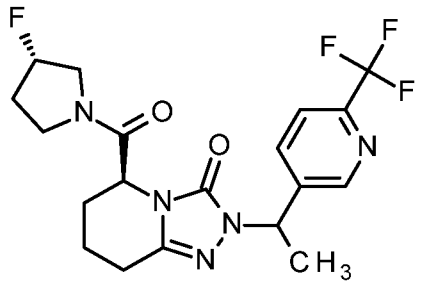
Ácido (5S)–3–Oxo–2–{(1RS)–1–[6–(trifluorometil)piridin–3–il]etil}–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (isómero 1) (75,0 mg, 210 µmol) se cargó inicialmente en THF (2,0 ml) a temperatura ambiente. Posteriormente, HBTU (104 mg, 274 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (180 µl, 1,1 mmol) se añadieron. Después de agitar durante 5 min, clorhidrato de (3S)–3–fluoropirrolidina (31,7 mg, 253 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se mezcló con agua y acetato de etilo y la fase orgánica se removió. La fase orgánica se lavó con solución acuosa al 10% de ácido cítrico y solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio y se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_18, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente (acetonitrilo/agua con 0,1% de ácido fórmico)). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 32,5 mg (36% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,36 min; MS (ESIpos): m /z = 428 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (0,57), –0,008 (4,90), 0,008 (5,76), 0,146 (0,57), 1,681 (15,40), 1,699 (16,00), 1,723 (3,24), 1,735 (4,02), 1,747 (3,10), 1,851 (0,68), 1,861 (0,66), 1,887 (0,87), 1,960 (0,90), 1,972 (0,80), 1,985 (1,13), 1,995 (1,46), 2,009 (1,24), 2,061 (1,64), 2,075 (1,83), 2,092 (2,11), 2,126 (1,21), 2,153 (0,79), 2,210 (0,88), 2,231 (0,83), 2,259 (1,15), 2,322 (0,79), 2,327 (1,06), 2,366 (0,60), 2,523 (3,39), 2,569 (1,87), 2,586 (1,53), 2,593 (2,30), 2,609 (1,29), 2,648 (2,28), 2,656 (2,47), 2,669 (2,14), 2,689 (1,02), 2,697 (1,10), 2,710 (1,06), 3,273 (0,63), 3,348 (0,74), 3,361 (0,69), 3,370 (0,74), 3,397 (0,79), 3,405 (0,82), 3,459 (0,61), 3,467 (0,66), 3,494 (0,93), 3,503 (0,87), 3,590 (0,57), 3,616 (1,31), 3,638 (2,46), 3,661 (1,94), 3,689 (0,83), 3,704 (2,09), 3,728 (2,05), 3,750 (1,64), 3,769 (1,31), 3,838 (2,57), 4,644 (1,23), 4,654 (1,51), 4,659 (1,64), 4,669 (1,23), 4,703 (1,53), 4,713 (1,84), 4,719 (2,05), 4,728 (1,56), 5,256 (1,31), 5,388 (1,32), 5,468 (1,95), 5,477 (2,49), 5,486 (2,09), 5,495 (2,76), 7,883 (4,74), 7,903 (6,80), 7,999 (3,75), 8,019 (2,72), 8,705 (5,28).

Ejemplo 217

(5S)–5–{[(3S)–3–Fluoropirrolidin–1–il]carbonil}–2–{(1RS)–1–[6–(trifluorometil)piridin–3–il]etil}–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (isómero 2)



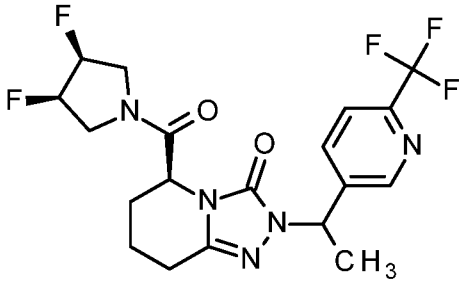
Ácido (5S)–3–Oxo–2–{(1RS)–1–[6–(trifluorometil)piridin–3–il]etil}–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (isómero 2) (65,0 mg, 177 µmol) se cargó inicialmente en THF (2,0 ml) a temperatura ambiente. Posteriormente, HBTU (87,2 mg, 230 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (150 µl, 880 µmol) se añadieron. Después de agitar durante 5 min, clorhidrato de (3S)–3–fluoropirrolidina (26,7 mg, 212 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se mezcló con agua y acetato de etilo y la fase orgánica se removió. La fase orgánica se lavó con solución acuosa al 10% de ácido cítrico y solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio y se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente (acetonitrilo/agua con 0,1% de ácido fórmico)). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 30,2 mg (40% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,35 min; MS (ESIpos): m /z = 428 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (0,56), –0,008 (4,61), 0,008 (4,37), 0,146 (0,49), 1,677 (15,68), 1,694 (16,00), 1,746 (1,65), 1,884 (0,49), 1,924 (0,75), 2,010 (0,61), 2,084 (1,67), 2,104 (1,72), 2,259 (1,02), 2,327 (1,12), 2,367 (0,53), 2,586 (1,62), 2,602 (1,34), 2,612 (1,51), 2,626 (1,26), 2,655 (1,99), 2,665 (1,94), 2,669 (1,96), 2,697 (0,78), 2,710 (0,80), 2,882 (0,51), 3,247 (0,49), 3,275 (0,90), 3,371 (0,65), 3,379 (0,68), 3,441 (0,53), 3,468 (0,77), 3,618 (1,89), 3,634 (1,74), 3,646 (1,36), 3,676 (0,97), 3,715 (1,48), 3,738 (1,51), 3,759 (1,17), 3,777 (1,00), 3,842 (2,06), 4,689 (1,02), 4,698 (1,24), 4,704 (1,33), 4,713 (0,99), 4,746 (1,26), 4,754 (1,46), 4,761 (1,69), 4,770 (1,26), 5,245 (1,06), 5,377 (1,46), 5,489 (1,69), 5,498 (2,54), 5,506 (2,30), 5,515 (2,09), 7,900 (3,88), 7,920 (6,69), 7,974 (2,72), 7,994 (1,62), 8,663 (4,90).

Ejemplo 218

(5S)–5–{[(3R,4S)–3,4–Difluoropirrolidin–1–il]carbonil}–2–{(1RS)–1–[6–(trifluorometil)piridin–3–il]etil}–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (isómero 1)



Ácido (5S)–3–Oxo–2–{(1R)–1–[6–(trifluorometil)piridin–3–il]etil}–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (isómero 1) (75,0 mg, 210 µmol) se cargó inicialmente en THF (2,0 ml) a temperatura ambiente. Posteriormente, HBTU (104 mg, 274 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (180 µl, 1,1 mmol) se añadieron. Después de agitar durante 5 min, clorhidrato de (3R,4S)–3,4–difluoropirrolidina (36,3 mg, 253 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se mezcló con agua y acetato de etilo y la fase orgánica se removió. La fase orgánica se lavó con solución acuosa al 10% de ácido cítrico y solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio y se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente (acetonitrilo/agua con 0,1% de ácido fórmico)). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 32,4 mg (35% de la teoría) del compuesto del título.

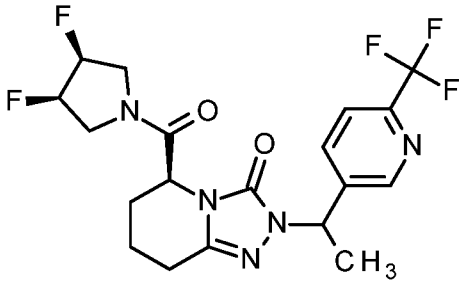
LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,43 min; MS (ESIpos): m /z = 446 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (1,11), –0,008 (9,41), 0,008 (9,45), 0,146 (1,07), 1,406 (0,97), 1,679 (15,86), 1,697 (16,00), 1,719 (2,58), 1,943 (1,32), 1,968 (0,93), 1,976 (1,29), 1,990 (1,29), 2,022 (1,15), 2,041 (1,25), 2,048 (1,29), 2,058 (1,22), 2,077 (1,00), 2,322 (1,65), 2,327 (2,29), 2,332 (1,75), 2,523 (6,59), 2,569 (2,04), 2,584 (2,18), 2,595 (2,61), 2,606 (1,93), 2,619 (1,32), 2,652 (2,79), 2,665 (3,15), 2,669 (3,04), 2,674 (2,51), 2,694 (1,36),

2,709 (1,32), 3,491 (1,18), 3,511 (0,89), 3,528 (1,04), 3,537 (1,43), 3,545 (1,32), 3,579 (0,93), 3,617 (0,97), 3,630 (1,11), 3,673 (1,15), 3,687 (1,61), 3,703 (1,79), 3,722 (1,57), 3,736 (1,07), 3,753 (1,25), 3,766 (1,15), 3,801 (0,93), 3,842 (1,04), 3,882 (0,79), 3,915 (0,93), 3,928 (1,15), 3,965 (1,04), 3,978 (1,00), 4,116 (0,79), 4,131 (0,75), 4,146 (1,00), 4,158 (0,79), 4,744 (2,72), 4,758 (3,69), 4,768 (2,51), 5,251 (1,04), 5,262 (1,00), 5,272 (1,07), 5,303 (0,79), 5,312 (0,79), 5,319 (0,89), 5,329 (0,86), 5,342 (0,89), 5,365 (0,89), 5,376 (1,07), 5,385 (1,07), 5,396 (1,07), 5,404 (1,04), 5,418 (1,04), 5,427 (0,79), 5,452 (1,36), 5,470 (2,86), 5,485 (3,19), 5,500 (2,76), 5,516 (0,82), 7,884 (5,37), 7,904 (7,48), 8,002 (4,22), 8,023 (3,11), 8,705 (6,59).

Ejemplo 219

(5S)–5–{[(3R,4S)–3,4–Difluoropirrolidin–1–il]carbonil}–2–{(1RS)–1–[6–(trifluorometil)piridin–3–il]etil}–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (isómero 2)



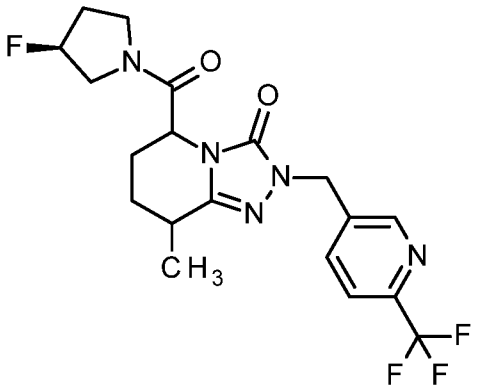
Ácido (5S)–3–Oxo–2–{(1RS)–1–[6–(trifluorometil)piridin–3–il]etil}–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (isómero 2) (65,0 mg, 177 µmol) se cargó inicialmente en THF (2,0 ml) a temperatura ambiente. Posteriormente, HBTU (87,2 mg, 230 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (150 µl, 880 µmol) se añadieron. Después de agitar durante 5 min, clorhidrato de (3R,4S)–3,4–difluoropirrolidina (30,5 mg, 212 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se mezcló con agua y acetato de etilo y la fase orgánica se removió. La fase orgánica se lavó con solución acuosa al 10% de ácido cítrico y solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio y se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_18, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente (acetonitrilo/agua con 0,1% de ácido fórmico)). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 11,6 mg (15% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,43 min; MS (ESIpos): m /z = 446 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (1,97), –0,050 (0,62), –0,008 (16,00), 0,008 (15,32), 0,018 (0,68), 0,146 (1,66), 1,616 (0,94), 1,652 (1,25), 1,677 (13,66), 1,695 (13,30), 1,741 (1,19), 1,779 (0,83), 1,976 (0,99), 2,017 (1,51), 2,027 (1,51), 2,065 (1,04), 2,093 (0,78), 2,101 (0,78), 2,322 (2,86), 2,327 (3,79), 2,332 (2,81), 2,366 (1,66), 2,392 (0,57), 2,404 (0,62), 2,523 (7,69), 2,567 (0,83), 2,583 (1,09), 2,594 (1,14), 2,609 (1,56), 2,620 (1,14), 2,633 (1,40), 2,651 (2,08), 2,661 (2,44), 2,665 (3,48), 2,669 (4,00), 2,674 (3,01), 2,692 (0,68), 2,710 (1,51), 3,462 (0,73), 3,483 (0,68), 3,501 (0,68), 3,508 (0,94), 3,517 (0,99), 3,605 (0,78), 3,645 (0,68), 3,660 (1,19), 3,673 (0,94), 3,695 (0,99), 3,720 (0,83), 3,737 (0,83), 3,758 (0,62), 3,859 (0,57), 3,897 (0,57), 3,916 (0,78), 3,929 (0,83), 3,958 (0,57), 3,966 (0,78), 3,980 (0,62), 4,145 (0,57), 4,157 (0,78), 4,186 (0,57), 4,796 (1,97), 4,810 (2,49), 4,820 (1,82), 5,247 (0,83), 5,255 (0,78), 5,264 (0,68), 5,311 (0,73), 5,342 (0,73), 5,357 (0,94), 5,368 (0,94), 5,391 (0,88), 5,441 (0,73), 5,476 (1,04), 5,493 (1,66), 5,501 (1,82), 5,511 (1,56), 5,520 (1,66), 7,897 (1,77), 7,901 (2,08), 7,916 (3,32), 7,920 (3,58), 7,966 (1,71), 7,979 (2,18), 7,993 (1,19), 8,551 (0,78), 8,660 (4,26).

Ejemplo 220

(5RS,8RS)–5–{[(3S)–3–Fluoropirrolidin–1–il]carbonil}–8–metil–2–{[6–(trifluorometil)piridin–3–il]metil}–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (mezcla diastereomérica; 4 isómeros)



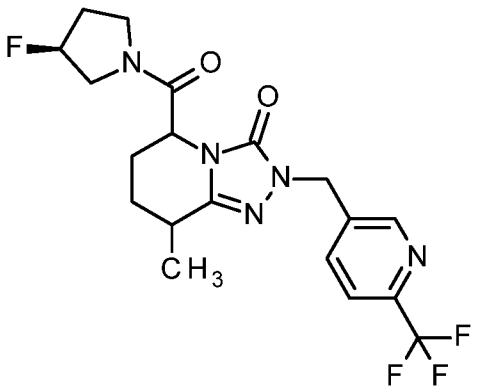
Ácido (5RS,8RS)–8–Metil–3–oxo–2–{[6–(trifluorometil)piridin–3–il]metil}octahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (mezcla diastereomérica; 4 isómeros) (100 mg, 279 µmol) se cargó inicialmente en diclorometano (2,0 ml) y DMF (4,0 ml) a temperatura ambiente. Posteriormente, hexafluorofosfato de 1–[bis(dimetilamino)metilen]–1H–benzotriazol–1–io 3–óxido (138 mg, 363 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (120 µl, 670 µmol) se añadieron. Después de agitar durante 15 min, clorhidrato de (3S)–3–fluoropirrolidina (38,5 mg, 307 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_18, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 76,0 mg (64% de la teoría) del compuesto del título en forma de una mezcla diastereomérica.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,39 min; MS (ESIpos): m /z = 428 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,008 (0,95), 0,008 (0,84), 1,175 (11,85), 1,181 (12,64), 1,192 (12,80), 1,198 (12,36), 1,345 (0,79), 1,375 (1,07), 1,409 (1,13), 1,442 (0,85), 1,804 (1,52), 1,814 (1,61), 1,824 (1,65), 1,833 (1,39), 1,965 (0,69), 1,999 (1,14), 2,033 (0,60), 2,040 (0,61), 2,078 (3,30), 2,088 (3,09), 2,103 (3,06), 2,111 (3,23), 2,126 (2,92), 2,135 (2,51), 2,153 (1,32), 2,172 (0,58), 2,227 (0,92), 2,237 (0,95), 2,258 (1,26), 2,524 (0,86), 2,707 (1,11), 2,722 (1,74), 2,737 (2,13), 2,752 (1,75), 2,766 (1,08), 3,276 (0,43), 3,357 (0,89), 3,367 (1,05), 3,387 (0,89), 3,397 (0,83), 3,414 (0,46), 3,463 (0,43), 3,490 (0,58), 3,498 (0,58), 3,520 (1,78), 3,543 (1,38), 3,550 (1,09), 3,569 (1,18), 3,599 (2,26), 3,625 (1,34), 3,641 (1,96), 3,648 (1,65), 3,671 (1,54), 3,700 (0,76), 3,714 (0,73), 3,736 (1,85), 3,758 (1,07), 3,766 (1,05), 3,776 (1,17), 3,844 (1,52), 3,910 (0,54), 3,932 (0,99), 3,952 (0,72), 3,980 (0,44), 4,006 (0,53), 4,038 (0,41), 4,725 (0,97), 4,738 (1,03), 4,773 (0,95), 4,782 (1,50), 4,793 (0,96), 4,854 (0,84), 4,860 (1,12), 4,872 (0,97), 4,890 (0,89), 4,902 (1,20), 4,909 (0,81), 5,002 (0,58), 5,052 (13,40), 5,092 (0,56), 5,262 (1,23), 5,269 (1,12), 5,349 (0,69), 5,395 (1,28), 5,481 (0,68), 5,511 (0,56), 7,884 (0,66), 7,908 (16,00), 7,928 (0,87), 8,633 (6,30).

Ejemplo 221

(5RS,8RS)–5–{[(3S)–3–Fluoropirrolidin–1–il]carbonil}–8–metil–2–{[6–(trifluorometil)piridin–3–il]metil}–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (isómero 1)



(5RS,8RS)–5–{[(3S)–3–Fluoropirrolidin–1–il]carbonil}–8–metil–2–{[6–(trifluorometil)piridin–3–il]metil}–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (mezcla diastereomérica; 4 isómeros) se separó por HPLC preparativa quiral [preparación de la muestra: 60 mg disuelto en 1 ml de etanol y 1 ml de acetonitrilo; volumen de inyección: 0,25 ml; columna: Daicel Chiralpak® IA 5 µm, 250 x 20 mm; eluyente: n–heptano/etanol 50:50; tasa de flujo: 20 ml/min; temperatura 40 ºC; detección UV: 220 nm]. Después de la separación, se aislaron 18,4 mg de isómero 1, que se eluyó primero y 18,5 mg de isómero 2, que se eluyó más tarde.

Isómero 1:

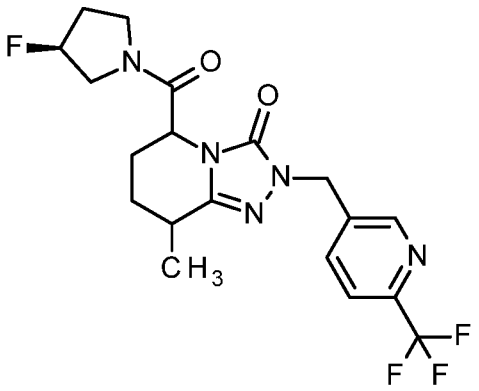
HPLC quiral analítica: R_t = 1,95 min, d. e. = 100% [columna: Daicel Chiralcel® ID–3 50 x 4,6 mm; eluyente: n–heptano/etanol 70:30; tasa de flujo: 1 ml/min; detección UV: 220 nm].

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,40 min; MS (ESIpos): m /z = 428 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,008 (2,11), 0,008 (1,73), 1,175 (15,58), 1,191 (16,00), 1,316 (0,40), 1,345 (1,10), 1,373 (1,14), 1,401 (0,52), 1,797 (0,87), 1,821 (1,22), 1,842 (0,80), 1,856 (0,67), 2,003 (0,50), 2,076 (3,92), 2,138 (1,06), 2,153 (0,81), 2,207 (0,68), 2,229 (0,70), 2,245 (0,70), 2,257 (0,97), 2,328 (0,43), 2,670 (0,47), 2,720 (1,03), 2,735 (1,32), 2,744 (1,35), 2,774 (0,60), 3,338 (0,78), 3,356 (0,70), 3,367 (1,10), 3,385 (1,09), 3,395 (0,76), 3,413 (0,61), 3,519 (2,55), 3,542 (1,99), 3,567 (1,70), 3,598 (2,78), 3,647 (0,57), 3,671 (0,60), 3,679 (0,60), 3,745 (0,48), 3,768 (0,62), 3,776 (0,61), 3,909 (0,78), 3,931 (1,41), 3,951 (1,04), 3,978 (0,66), 4,005 (0,77), 4,036 (0,62), 4,858 (1,59), 4,872 (1,35), 4,889 (1,29), 4,901 (1,72), 4,909 (1,15), 5,051 (13,02), 5,269 (0,97), 5,348 (0,97), 5,399 (0,99), 5,480 (0,97), 7,885 (0,47), 7,908 (12,03), 7,928 (0,69), 8,632 (5,68).

Ejemplo 222

(5RS,8RS)–5–{[(3S)–3–Fluoropirrolidin–1–il]carbonil}–8–metil–2–{[6–(trifluorometil)piridin–3–il]metil}–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (isómero 2)



(5RS,8RS)–5–{[(3S)–3–Fluoropirrolidin–1–il]carbonil}–8–metil–2–{[6–(trifluorometil)piridin–3–il]metil}–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (mezcla diastereomérica; 4 isómeros) se separó por HPLC preparativa quiral [preparación de la muestra: 60 mg disuelto en 1 ml de etanol y 1 ml de acetonitrilo; volumen de inyección: 0,25 ml; columna: Daicel Chiralpak® IA 5 µm, 250 x 20 mm; eluyente: n–heptano/etanol 50:50; tasa de flujo: 20 ml/min; temperatura 40 ºC; detección UV: 220 nm]. Después de la separación, se aislaron 18,4 mg de isómero 1, que se eluyó primero y 18,5 mg de isómero 2, que se eluyó más tarde.

Isómero 2:

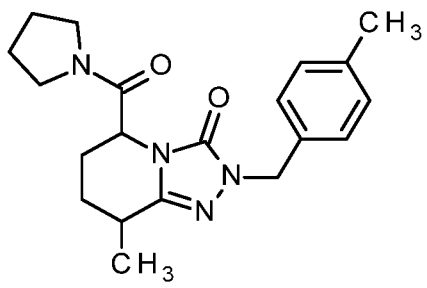
HPLC quiral analítica: R_t = 2,22 min, d. e. = 100% [columna: Daicel Chiralcel® ID–3 50 x 4,6 mm; eluyente: n–heptano/etanol 70:30; tasa de flujo: 1 ml/min; detección UV: 220 nm].

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,39 min; MS (ESIpos): m /z = 428 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,008 (1,59), 0,008 (1,32), 1,120 (0,68), 1,181 (15,77), 1,198 (16,00), 1,377 (0,51), 1,391 (0,56), 1,408 (1,21), 1,441 (1,17), 1,464 (0,45), 1,803 (1,39), 1,813 (1,24), 1,824 (1,15), 1,837 (1,13), 1,964 (0,73), 1,999 (1,22), 2,102 (2,42), 2,115 (3,09), 2,126 (3,14), 2,135 (2,50), 2,146 (1,27), 2,170 (0,54), 2,227 (0,65), 2,236 (0,75), 2,271 (0,93), 2,282 (0,84), 2,524 (0,99), 2,707 (1,01), 2,722 (1,52), 2,737 (1,78), 2,752 (1,45), 2,767 (0,89), 3,275 (0,76), 3,294 (1,15), 3,303 (1,69), 3,391 (1,53), 3,400 (1,29), 3,453 (0,67), 3,462 (0,68), 3,489 (0,84), 3,497 (0,79), 3,599 (0,51), 3,624 (1,85), 3,641 (2,31), 3,670 (1,69), 3,698 (1,02), 3,714 (1,01), 3,735 (2,25), 3,757 (1,43), 3,774 (1,16), 3,843 (2,15), 4,724 (1,36), 4,737 (1,44), 4,772 (1,34), 4,781 (2,09), 4,792 (1,37), 5,001 (0,77), 5,042 (8,22), 5,049 (6,72), 5,091 (0,65), 5,260 (1,10), 5,391 (1,28), 5,510 (0,78), 7,883 (0,53), 7,907 (12,15), 7,927 (0,85), 8,632 (4,85).

Ejemplo 223

(5RS,8RS)–8–Metil–2–(4–metilbencil)–5–(pirrolidin–1–ilcarbonil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (mezcla diastereomérica; 4 isómeros)



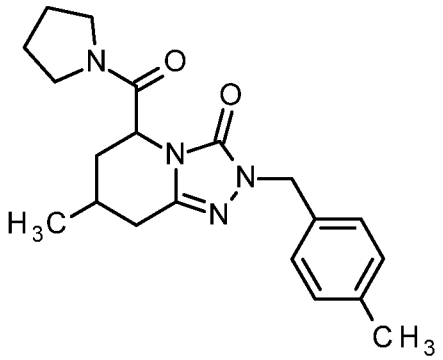
Ácido (5RS,8RS)–8–Metil–2–(4–metilbencil)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (mezcla diastereomérica; 4 isómeros) (27,3 mg, 90,6 µmol) se cargó inicialmente en DMF (1,5 ml) y diclorometano (750 µl) a temperatura ambiente. Posteriormente, hexafluorofosfato de 1–[bis(dimetilamino)metilen]–1H–benzotriazol–1–io 3–óxido (44,7 mg, 118 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (22 µl, 130 µmol) se añadieron. Después de agitar durante 15 min, pirrolidina (9,1 µl, 110 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 18,0 mg (55% de la teoría) del compuesto del título en forma de una mezcla de diastereómeros.

LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 1,10 min; MS (ESIpos): m /z = 355 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,008 (0,89), 0,008 (0,80), 1,166 (8,74), 1,183 (9,03), 1,380 (0,42), 1,396 (1,31), 1,411 (0,71), 1,432 (0,51), 1,442 (0,50), 1,528 (1,03), 1,755 (1,12), 1,770 (2,91), 1,787 (4,30), 1,804 (3,36), 1,821 (0,86), 1,892 (0,84), 1,908 (2,40), 1,925 (2,98), 1,942 (1,80), 1,958 (0,48), 2,040 (1,84), 2,049 (2,25), 2,058 (1,75), 2,271 (16,00), 2,523 (0,60), 2,663 (0,69), 2,677 (0,96), 2,693 (1,06), 2,708 (0,93), 2,723 (0,55), 3,220 (0,49), 3,237 (1,05), 3,250 (1,04), 3,267 (1,83), 3,284 (0,98), 3,335 (2,01), 3,347 (0,81), 3,353 (1,05), 3,364 (1,12), 3,382 (0,52), 3,428 (0,55), 3,445 (1,19), 3,453 (0,91), 3,463 (0,75), 3,470 (1,52), 3,487 (0,68), 3,578 (0,69), 3,595 (1,41), 3,603 (0,76), 3,611 (0,84), 3,619 (1,12), 3,636 (0,52), 4,707 (1,64), 4,738 (1,56), 4,746 (5,65), 4,757 (1,42), 4,799 (3,57), 4,839 (1,59), 7,097 (1,28), 7,118 (10,61), 7,124 (9,75), 7,145 (1,25).

Ejemplo 224

(5RS,7RS)–7–Metil–2–(4–metilbencil)–5–(pirrolidin–1–ilcarbonil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (mezcla diastereomérica; 4 isómeros)



Ácido (5RS,7RS)–7–Metil–2–(4–metilbencil)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (60,0 mg, 199 µmol) se cargó inicialmente junto con pirrolidina (25 µl, 300 µmol) en piridina/DMF (5/1) (3,0 ml) a temperatura ambiente. Posteriormente, hexafluorofosfato de O–(7–azabenzotriazol–1–il)–N,N,N′,N′–tetrametiluronio (121 mg, 319 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 23,0 mg (29% de la teoría) del compuesto del título en forma de una mezcla diastereomérica.

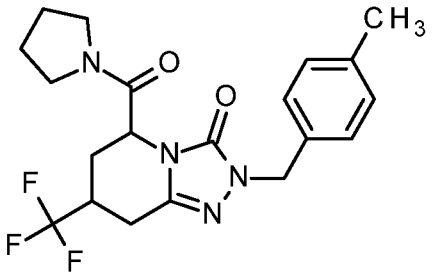
LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 1,06 min; MS (ESIpos): m /z = 355 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,013 (3,80), 1,030 (3,91), 1,106 (7,23), 1,329 (0,57), 1,359 (0,58), 1,771 (1,01), 1,788 (1,80), 1,805 (1,54), 1,814 (0,95), 1,860 (0,50), 1,882 (0,68), 1,899 (1,42), 1,916 (1,58), 1,931 (0,91), 2,111 (0,74), 2,141 (0,57), 2,151 (0,79), 2,181 (0,84), 2,270 (10,66), 2,611 (0,49), 2,616 (0,51), 2,646 (0,40), 2,651 (0,45), 2,657 (0,43), 3,076 (2,31), 3,226 (0,41), 3,243 (0,65), 3,256 (0,57), 3,273 (0,92), 3,290 (0,45), 3,339 (0,47),

3,356 (0,93), 3,374 (0,50), 3,386 (0,56), 3,468 (0,59), 3,476 (0,46), 3,493 (0,74), 3,634 (0,73), 3,651 (0,41), 3,659 (0,56), 4,601 (0,62), 4,617 (0,73), 4,628 (0,71), 4,643 (0,61), 4,718 (4,78), 7,128 (16,00).

Ejemplo 225

(5RS,7RS)–2–(4–Metilbencil)–5–(pirrolidin–1–ilcarbonil)–7–(trifluorometil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (diastereómero 1, racemato)



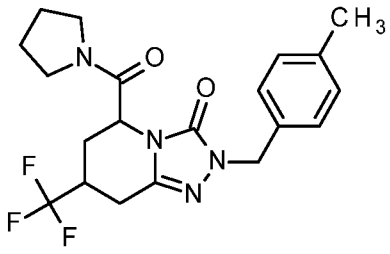
Ácido (5RS,7RS)–2–(4–Metilbencil)–3–oxo–7–(trifluorometil)–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (mezcla diastereomérica; 4 isómeros) (98,0 mg, 276 µmol) se cargó inicialmente junto con pirrolidina (25 µl, 300 µmol) en piridina/DMF (5/1) (2,0 ml) a temperatura ambiente. Posteriormente, hexafluorofosfato de O–(7–azabenzotriazol–1–il)–N,N,N′,N′–tetrametiluronio (115 mg, 303 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 37,4 mg (33% de la teoría) de diastereómero 1 (racemato) y 8,7 mg (8% de la teoría) de diastereómero 2 (racemato) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,69 min; MS (ESIpos): m /z = 409 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,008 (0,44), 0,008 (0,45), 1,777 (0,99), 1,794 (1,60), 1,806 (1,64), 1,822 (1,20), 1,839 (0,52), 1,907 (0,75), 1,924 (2,35), 1,941 (3,00), 1,958 (1,73), 1,975 (0,43), 2,167 (0,74), 2,182 (0,75), 2,197 (1,28), 2,210 (2,06), 2,272 (15,46), 2,523 (0,50), 2,643 (0,56), 2,676 (1,24), 2,687 (1,24), 2,719 (0,94), 2,949 (1,79), 2,983 (1,24), 2,993 (0,80), 3,248 (0,42), 3,265 (0,82), 3,277 (0,98), 3,295 (1,74), 3,332 (1,01), 3,349 (1,49), 3,366 (0,94), 3,379 (0,80), 3,396 (0,43), 3,534 (0,43), 3,551 (0,96), 3,559 (0,83), 3,568 (0,62), 3,576 (1,44), 3,593 (0,64), 3,631 (0,66), 3,648 (1,38), 3,655 (0,63), 3,665 (0,77), 3,673 (0,92), 4,723 (0,92), 4,762 (4,01), 4,782 (3,97), 4,820 (0,94), 4,937 (1,52), 4,947 (1,32), 7,104 (0,72), 7,112 (0,47), 7,127 (16,00), 7,150 (0,70).

Ejemplo 226

(5RS,7RS)–2–(4–Metilbencil)–5–(pirrolidin–1–ilcarbonil)–7–(trifluorometil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (diastereómero 2, racemato)



Ácido (5RS,7RS)–2–(4–Metilbencil)–3–oxo–7–(trifluorometil)–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (mezcla diastereomérica; 4 isómeros) (98,0 mg, 276 µmol) se cargó inicialmente junto con pirrolidina (25 µl, 300 µmol) en piridina/DMF (5/1) (2,0 ml) a temperatura ambiente. Posteriormente, hexafluorofosfato de O–(7–azabenzotriazol–1–il)–N,N,N′,N′–tetrametiluronio (115 mg, 303 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 37,4 mg (33% de la teoría) de diastereómero 1 (racemato) y 8,7 mg (8% de la teoría) de diastereómero 2 (racemato) del compuesto del título.

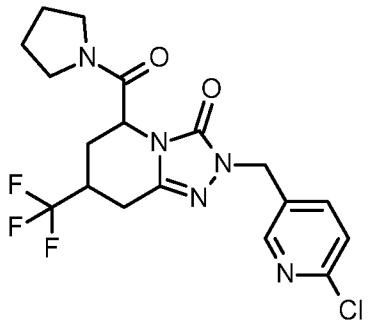
LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,62 min; MS (ESIpos): m /z = 409 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,008 (0,69), 0,008 (0,74), 1,665 (0,67), 1,692 (0,67), 1,779 (0,59), 1,785 (0,66), 1,797 (0,98), 1,802 (1,02), 1,817 (0,88), 1,910 (1,28), 1,927 (1,65), 1,944 (0,95), 2,274 (9,27), 2,634 (0,46),

2,665 (0,67), 2,674 (0,77), 2,706 (0,77), 2,863 (0,57), 3,263 (0,51), 3,276 (0,51), 3,293 (0,94), 3,354 (0,43), 3,371 (0,81), 3,389 (0,49), 3,401 (0,51), 3,555 (0,51), 3,562 (0,47), 3,579 (0,82), 3,637 (0,80), 3,654 (0,44), 3,661 (0,50), 4,710 (0,65), 4,724 (0,78), 4,745 (4,83), 7,141 (16,00).

Ejemplo 227

(5RS,7RS)–2–[(6–cloropiridin–3–il)metil]–5–(pirrolidin–1–ilcarbonil)–7–(trifluorometil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (diastereómero 1, racemato)



Ácido (5RS,7RS)–2–[(6–cloropiridin–3–il)metil]–3–oxo–7–(trifluorometil)–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (mezcla diastereomérica; 4 isómeros) (88,0 mg, 234 µmol) se cargó inicialmente en THF (3,0 ml) a temperatura ambiente. Posteriormente, HBTU (115 mg, 304 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (200 µl, 1,2 mmol) se añadieron. Después de agitar durante 15 min, pirrolidina (23 µl, 280 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se mezcló con agua y acetato de etilo y la fase orgánica se removió. La fase orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio y se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente (acetonitrilo/agua con 0,1% de ácido fórmico)). Después de la separación, se aislaron 10,2 mg (10% de la teoría) de diastereómero 1 (racemato), que se eluyó primero y 43,7 mg (44% de la teoría) de diastereómero 2 (racemato), que se eluyó más tarde.

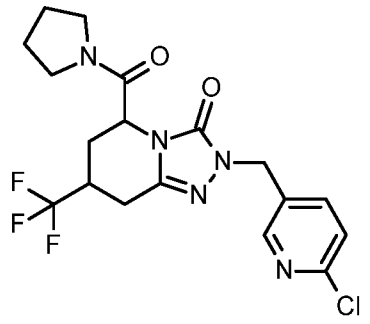
Diastereómero 1, racemato:

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,37 min; MS (ESIpos): m /z = 430 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (1,19), –0,008 (9,63), 0,008 (8,89), 0,146 (1,11), 1,635 (1,26), 1,666 (2,81), 1,693 (2,74), 1,726 (1,48), 1,778 (2,37), 1,785 (2,74), 1,795 (3,93), 1,802 (4,00), 1,818 (3,19), 1,893 (1,56), 1,909 (5,48), 1,926 (6,89), 1,944 (4,00), 2,327 (2,07), 2,366 (1,85), 2,523 (8,67), 2,657 (2,15), 2,669 (2,37), 2,688 (2,52), 2,697 (3,04), 2,710 (2,30), 2,729 (3,41), 2,876 (2,44), 2,911 (1,56), 3,012 (1,19), 3,264 (2,44), 3,276 (2,59), 3,351 (2,52), 3,369 (3,70), 3,386 (2,30), 3,399 (2,37), 3,417 (1,26), 3,569 (2,15), 3,586 (3,63), 3,611 (2,00), 3,627 (3,63), 3,652 (1,93), 4,711 (2,74), 4,725 (3,04), 4,738 (2,81), 4,753 (2,44), 4,884 (16,00), 7,516 (6,22), 7,536 (7,63), 7,720 (4,52), 7,727 (4,44), 7,741 (3,85), 7,747 (3,85), 8,328 (6,00), 8,334 (5,70).

Ejemplo 228

(5RS,7RS)–2–[(6–cloropiridin–3–il)metil]–5–(pirrolidin–1–ilcarbonil)–7–(trifluorometil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (diastereómero 2, racemato)



Ácido (5RS,7RS)–2–[(6–cloropiridin–3–il)metil]–3–oxo–7–(trifluorometil)–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (mezcla diastereomérica; 4 isómeros) (88,0 mg, 234 µmol) se cargó inicialmente en THF (3,0 ml) a temperatura ambiente. Posteriormente, HBTU (115 mg, 304 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (200 µl, 1,2 mmol) se añadieron. Después de agitar durante 15 min, pirrolidina (23 µl, 280 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se

agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se mezcló con agua y acetato de etilo y la fase orgánica se removió. La fase orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio y se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente (acetonitrilo/agua con 0,1% de ácido fórmico)). Después de la separación, se aislaron 10,2 mg (10% de la teoría) de diastereómero 1 (racemato), que se eluyó primero y 43,7 mg (44% de la teoría) de diastereómero 2 (racemato), que se eluyó más tarde.

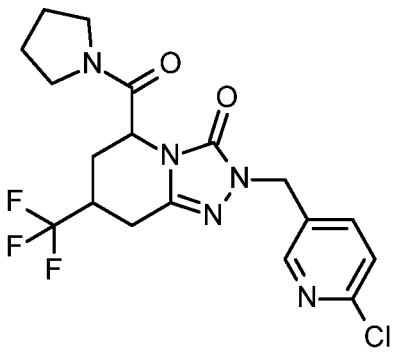
Diastereómero 2, racemato:

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,45 min; MS (ESIpos): m /z = 430 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (0,54), –0,008 (4,44), 0,008 (3,96), 0,146 (0,54), 1,778 (2,01), 1,795 (3,23), 1,805 (3,35), 1,822 (2,59), 1,906 (1,50), 1,923 (4,73), 1,939 (5,81), 1,957 (3,32), 2,173 (1,47), 2,189 (1,53), 2,203 (1,92), 2,218 (4,02), 2,327 (1,02), 2,366 (0,70), 2,523 (3,03), 2,667 (1,95), 2,694 (2,49), 2,705 (2,59), 2,734 (2,08), 2,962 (3,00), 3,000 (1,92), 3,010 (1,47), 3,250 (0,86), 3,268 (1,72), 3,280 (2,27), 3,297 (5,91), 3,331 (3,03), 3,349 (3,32), 3,366 (2,17), 3,377 (1,72), 3,395 (0,99), 3,532 (0,93), 3,549 (1,98), 3,557 (1,79), 3,574 (3,10), 3,591 (1,31), 3,625 (1,44), 3,641 (2,87), 3,658 (1,63), 3,666 (1,85), 3,683 (0,93), 4,914 (16,00), 4,949 (3,26), 4,964 (2,78), 7,510 (5,78), 7,530 (7,41), 7,692 (4,12), 7,699 (4,12), 7,713 (3,32), 7,719 (3,29), 8,299 (5,72), 8,305 (5,52).

Ejemplo 229

(5RS,7RS)–2–[(6–cloropiridin–3–il)metil]–5–(pirrolidin–1–ilcarbonil)–7–(trifluorometil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (enantiómero 1)



(5RS,7RS)–2–[(6–cloropiridin–3–il)metil]–5–(pirrolidin–1–ilcarbonil)–7–(trifluorometil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (diastereómero 2, racemato) se separó por HPLC preparativa quiral [preparación de la muestra: 42 mg disuelto en 2 ml de etanol y 2 ml de n–heptano; volumen de inyección: 0,40 ml; columna: Daicel Chiralpak® IB 5 µm, 250 x 20 mm; eluyente: n–heptano/etanol 50:50; tasa de flujo: 15 ml/min; temperatura 40 ºC; detección UV: 220 nm]. Después de la separación, se aislaron 14,7 mg de enantiómero 1, que se eluyó primero y 16,1 mg de enantiómero 2, que se eluyó más tarde.

Enantiómero 1:

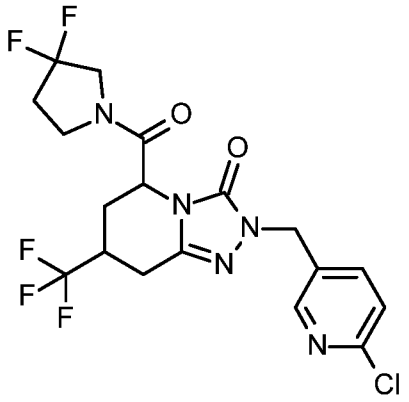
HPLC quiral analítica: R_t = 4,99 min, e.e. = 99% [columna: Daicel Chiralpak® IB, 250 x 4,6 mm; eluyente: i–hexano/etanol 50:50; tasa de flujo: 1 ml/min; detección UV: 220 nm].

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,47 min; MS (ESIpos): m /z = 430 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (1,30), –0,008 (11,16), 0,008 (10,55), 0,146 (1,30), 1,233 (0,61), 1,778 (1,99), 1,794 (3,20), 1,806 (3,29), 1,822 (2,51), 1,906 (1,47), 1,923 (4,58), 1,940 (5,62), 1,957 (3,29), 2,172 (1,47), 2,188 (1,56), 2,202 (1,73), 2,217 (4,06), 2,328 (1,82), 2,366 (1,64), 2,523 (6,49), 2,669 (2,85), 2,694 (2,42), 2,705 (2,51), 2,710 (2,25), 2,734 (2,16), 2,962 (3,11), 2,998 (1,90), 3,010 (1,47), 3,250 (1,12), 3,267 (2,34), 3,279 (2,77), 3,348 (4,67), 3,365 (2,59), 3,377 (2,08), 3,396 (1,21), 3,531 (0,95), 3,549 (2,08), 3,557 (1,73), 3,574 (3,03), 3,591 (1,30), 3,623 (1,38), 3,640 (2,77), 3,658 (1,64), 3,666 (1,99), 3,682 (0,95), 4,914 (16,00), 4,950 (3,20), 4,961 (3,03), 7,510 (4,93), 7,530 (6,23), 7,692 (3,37), 7,698 (3,63), 7,713 (2,85), 7,719 (2,94), 8,298 (4,15), 8,304 (4,24).

Ejemplo 230

(5RS,7RS)–2–[(6–cloropiridin–3–il)metil]–5–[(3,3–difluoropirrolidin–1–il)carbonil]–7–(trifluorometil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (diastereómero 2, racemato)



Ácido (5RS,7RS)–2–[(6–cloropiridin–3–il)metil]–3–oxo–7–(trifluorometil)–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (mezcla diastereomérica; 4 isómeros) (88,0 mg, 234 µmol) se cargó inicialmente en THF (3,0 ml) a temperatura ambiente. Posteriormente, HBTU (115 mg, 304 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (200 µl, 1,2 mmol) se añadieron. Después de agitar durante 15 min, clorhidrato de 3,3–difluoropirrolidina (40,2 mg, 280 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se mezcló con agua y acetato de etilo y la fase orgánica se removió. La fase orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio y se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_18, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente (acetonitrilo/agua con 0,1% de ácido fórmico)). Después de la separación, se aislaron 10,2 mg de diastereómero 1 (racemato) (9% de la teoría), que se eluyó primero y 48 mg (44% de la teoría) de diastereómero 2 (racemato), que se eluyó más tarde.

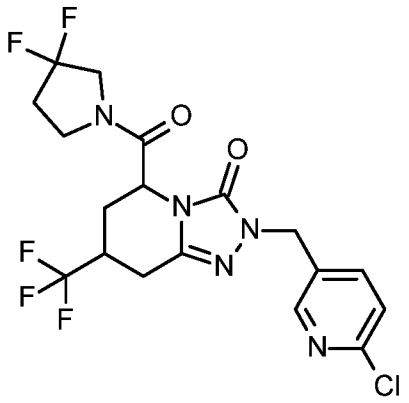
Diastereómero 2, racemato:

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,56 min; MS (ESIpos): m /z = 466 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,008 (2,62), 0,008 (2,46), 2,112 (0,44), 2,129 (0,51), 2,148 (1,03), 2,164 (1,01), 2,179 (1,06), 2,189 (1,30), 2,205 (0,97), 2,220 (0,94), 2,236 (0,90), 2,259 (1,65), 2,278 (1,76), 2,311 (0,92), 2,327 (0,61), 2,366 (0,55), 2,374 (0,59), 2,394 (1,16), 2,412 (1,03), 2,424 (1,45), 2,440 (1,32), 2,461 (0,88), 2,523 (1,85), 2,563 (1,83), 2,581 (1,41), 2,601 (0,99), 2,619 (0,50), 2,678 (1,36), 2,686 (1,10), 2,707 (1,76), 2,716 (2,61), 2,725 (1,52), 2,747 (1,89), 2,755 (1,78), 2,901 (1,23), 2,970 (2,55), 3,010 (1,85), 3,534 (0,50), 3,545 (1,25), 3,565 (2,55), 3,578 (1,94), 3,596 (1,23), 3,609 (0,42), 3,710 (1,16), 3,750 (1,54), 3,779 (1,76), 3,814 (1,21), 3,889 (0,72), 3,897 (1,17), 3,914 (2,90), 3,932 (3,03), 3,951 (1,12), 4,130 (1,03), 4,157 (0,84), 4,173 (1,56), 4,200 (1,63), 4,234 (0,97), 4,878 (0,59), 4,920 (16,00), 4,951 (2,06), 4,964 (2,22), 5,029 (1,98), 5,042 (1,91), 7,512 (6,06), 7,532 (7,69), 7,695 (3,71), 7,701 (3,78), 7,715 (3,16), 7,722 (3,16), 8,299 (5,17), 8,305 (5,08).

Ejemplo 231

(5RS,7RS)–2–[(6–cloropiridin–3–il)metil]–5–[(3,3–difluoropirrolidin–1–il)carbonil]–7–(trifluorometil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (enantiómero 1)



(5RS,7RS)–2–[(6–cloropiridin–3–il)metil]–5–[(3,3–difluoropirrolidin–1–il)carbonil]–7–(trifluorometil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (diastereómero 2, racemato) se separó por HPLC preparativa quiral [preparación de la muestra: 48 mg disuelto en 2 ml de etanol y 1,5 ml de n–heptano; volumen de inyección: 0,5 ml; columna: Daicel Chiralpak® IE 5 µm, 250 x 20 mm; eluyente: n–heptano/etanol 40:60; tasa de flujo: 15 ml/min;

temperatura 40 ºC; detección UV: 220 nm]. Después de la separación, se aislaron 16,7 mg de enantiómero 1, que se eluyó primero y 17,5 mg de enantiómero 2, que se eluyó más tarde.

Enantiómero 1:

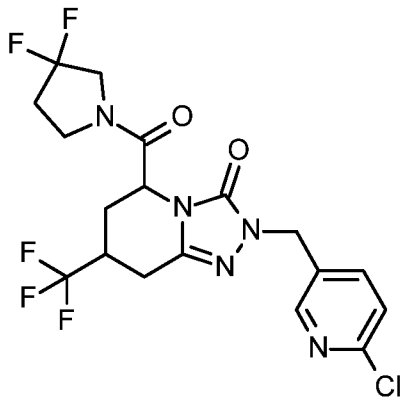
HPLC quiral analítica: R_t = 5,80 min, e.e. = 99% [columna: Daicel Chiralpak® IE 5 µm, 250 x 4,6 mm; eluyente: i–hexano/etanol 40:60; tasa de flujo: 1 ml/min; detección UV: 220 nm].

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,56 min; MS (ESIpos): m /z = 466 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (1,25), –0,008 (10,99), 0,008 (10,43), 0,146 (1,25), 1,235 (0,77), 2,113 (0,49), 2,128 (0,49), 2,147 (0,97), 2,178 (1,04), 2,190 (1,25), 2,220 (0,97), 2,236 (0,83), 2,257 (1,67), 2,281 (1,74), 2,323 (1,25), 2,328 (1,53), 2,366 (1,32), 2,395 (1,11), 2,424 (1,46), 2,441 (1,25), 2,523 (4,87), 2,563 (2,37), 2,582 (1,67), 2,600 (1,18), 2,665 (1,25), 2,670 (1,67), 2,679 (1,74), 2,687 (1,18), 2,710 (2,50), 2,716 (2,71), 2,726 (1,60), 2,747 (1,88), 2,755 (1,81), 2,911 (1,18), 2,971 (2,50), 3,010 (1,81), 3,545 (1,32), 3,565 (2,64), 3,580 (2,02), 3,596 (1,32), 3,676 (0,42), 3,709 (1,18), 3,751 (1,60), 3,780 (1,81), 3,814 (1,25), 3,896 (1,18), 3,914 (2,92), 3,932 (3,13), 3,951 (1,18), 4,130 (1,04), 4,157 (0,83), 4,173 (1,60), 4,199 (1,60), 4,233 (0,90), 4,879 (0,63), 4,921 (16,00), 4,952 (2,09), 4,964 (2,23), 5,029 (2,02), 5,042 (2,02), 7,512 (6,26), 7,533 (8,00), 7,695 (3,83), 7,701 (3,83), 7,716 (3,20), 7,722 (3,20), 8,299 (5,29), 8,305 (5,08).

Ejemplo 232

(5RS,7RS)–2–[(6–cloropiridin–3–il)metil]–5–[(3,3–difluoropirrolidin–1–il)carbonil]–7–(trifluorometil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (enantiómero 2)



(5RS,7RS)–2–[(6–cloropiridin–3–il)metil]–5–[(3,3–difluoropirrolidin–1–il)carbonil]–7–(trifluorometil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (diastereómero 2, racemato) se separó por HPLC preparativa quiral [preparación de la muestra: 48 mg disuelto en 2 ml de etanol y 1,5 ml de n–heptano; volumen de inyección: 0,5 ml; columna: Daicel Chiralpak® IE 5 µm, 250 x 20 mm; eluyente: n–heptano/etanol 40:60; tasa de flujo: 15 ml/min; temperatura 40 ºC; detección UV: 220 nm]. Después de la separación, se aislaron 16,7 mg de enantiómero 1, que se eluyó primero y 17,5 mg de enantiómero 2, que se eluyó más tarde.

Enantiómero 2:

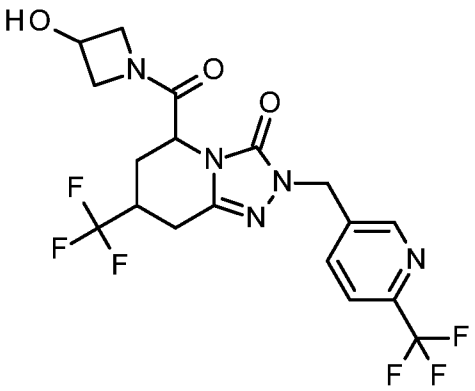
HPLC quiral analítica: R_t = 6,78 min, e.e. = 99% [columna: Daicel Chiralpak® IE 5 µm, 250 x 4,6 mm; eluyente: i–hexano/etanol 40:60; tasa de flujo: 1 ml/min; detección UV: 220 nm].

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,56 min; MS (ESIpos): m /z = 466 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (1,77), –0,008 (16,00), 0,008 (12,99), 0,146 (1,77), 1,234 (0,83), 2,189 (0,94), 2,278 (1,25), 2,323 (1,56), 2,328 (1,97), 2,332 (1,35), 2,366 (2,08), 2,424 (1,14), 2,519 (7,90), 2,523 (6,75), 2,580 (1,25), 2,665 (1,66), 2,670 (2,29), 2,675 (1,87), 2,710 (2,81), 2,716 (1,87), 2,747 (1,35), 2,755 (1,25), 2,970 (1,77), 3,009 (1,25), 3,545 (0,94), 3,565 (1,77), 3,580 (1,35), 3,709 (0,83), 3,751 (0,94), 3,779 (1,35), 3,814 (0,94), 3,896 (0,94), 3,913 (1,97), 3,932 (2,18), 3,950 (0,83), 4,129 (0,73), 4,174 (1,14), 4,199 (1,14), 4,920 (10,91), 4,952 (1,35), 4,964 (1,56), 5,030 (1,25), 5,041 (1,35), 7,512 (4,47), 7,533 (5,82), 7,695 (2,70), 7,701 (2,70), 7,716 (2,29), 7,722 (2,29), 8,299 (3,95), 8,305 (3,84).

Ejemplo 233

(5RS,7RS)–5–[(3–Hidroxiazetidin–1–il)carbonil]–7–(trifluorometil)–2–{[6–(trifluorometil)piridin–3–il]metil}–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (diastereómero 1; 2 isómeros)



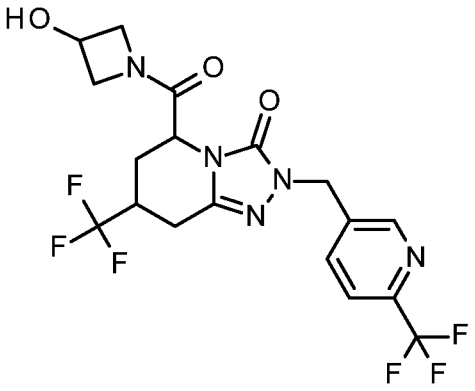
Ácido (5RS,7RS)–3–Oxo–7–(trifluorometil)–2–{[6–(trifluorometil)piridin–3–il]metil}–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (mezcla diastereomérica; 4 isómeros) (53,0 mg, 129 µmol) se cargó inicialmente en diclorometano (1,0 ml) y DMF (2,0 ml) a 0 °C. Posteriormente, hexafluorofosfato de 1–[bis(dimetilamino)metilen]–1H–benzotriazol–1–io 3–óxido (63,7 mg, 168 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (59 µl, 340 µmol) se añadieron. Después de agitar a 0 °C durante 60 min, clorhidrato de azetidin–3–ol (17,0 mg, 155 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 20,5 mg (34% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,32 min; MS (ESIpos): m /z = 466 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,008 (2,82), 0,008 (2,65), 1,236 (0,44), 2,073 (0,95), 2,126 (0,46), 2,145 (1,11), 2,163 (1,78), 2,177 (3,07), 2,190 (4,53), 2,199 (4,11), 2,231 (0,66), 2,328 (0,52), 2,523 (1,78), 2,657 (1,32), 2,666 (1,33), 2,686 (1,72), 2,695 (2,51), 2,704 (1,73), 2,726 (1,98), 2,875 (0,84), 2,905 (1,25), 2,966 (3,44), 2,975 (2,41), 3,005 (2,56), 3,017 (2,01), 3,650 (2,51), 3,659 (1,87), 3,669 (1,95), 3,677 (2,75), 4,027 (1,52), 4,040 (1,57), 4,074 (2,71), 4,089 (2,90), 4,114 (1,38), 4,129 (1,25), 4,144 (1,26), 4,153 (1,29), 4,170 (1,07), 4,461 (0,99), 4,479 (2,15), 4,498 (3,22), 4,520 (2,29), 4,542 (3,24), 4,562 (1,86), 4,579 (0,71), 4,728 (2,11), 4,741 (3,29), 4,749 (2,58), 4,760 (1,45), 5,018 (1,29), 5,043 (10,99), 5,049 (11,28), 5,787 (0,60), 5,801 (0,60), 5,830 (3,51), 5,835 (3,85), 5,844 (4,03), 5,850 (3,07), 7,917 (16,00), 7,948 (0,54), 8,645 (5,51), 8,681 (0,49).

Ejemplo 234

(5RS,7RS)–5–[(3–Hidroxiazetidin–1–il)carbonil]–7–(trifluorometil)–2–{[6–(trifluorometil)piridin–3–il]metil}–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (isómero 2)



(5RS,7RS)–5–[(3–Hidroxiazetidin–1–il)carbonil]–7–(trifluorometil)–2–{[6–(trifluorometil)piridin–3–il]metil}–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (diastereómero 1; 2 isómeros) se separó por HPLC preparativa quiral [preparación de la muestra: 20,5 mg disuelto en 1 ml de etanol y 1 ml de isopropanol; volumen de inyección: 0,5 ml; columna: Daicel Chiralpak® IB 5 µm, 250 x 20 mm; eluyente: n–heptano/etanol 50:50; tasa de flujo: 20 ml/min; temperatura 25 ºC; detección UV: 220 nm]. Después de la separación, se aislaron 6,1 mg de isómero 1, que se eluyó primero y 7,4 mg de isómero 2, que se eluyó más tarde.

Isómero 2:

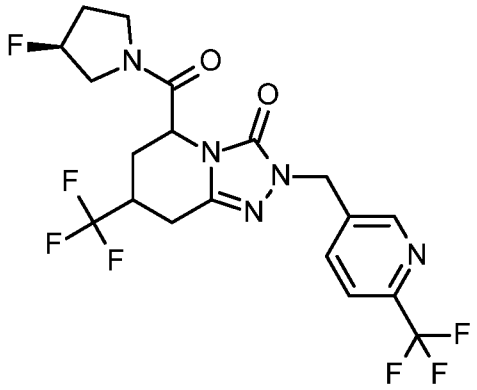
HPLC quiral analítica: R_t = 2,34 min, d. e. = 100% [columna: Daicel Chiralpak® IB–3–3 µm, 50 x 4,6 mm; eluyente: i–hexano/i–propanol 50:50; tasa de flujo: 1 ml/min; detección UV: 220 nm].

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,31 min; MS (ESIpos): m /z = 466 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,456 (0,65), 2,145 (1,08), 2,162 (1,77), 2,189 (4,32), 2,230 (0,66), 2,328 (0,77), 2,366 (0,54), 2,657 (1,22), 2,665 (1,38), 2,694 (2,29), 2,704 (1,66), 2,726 (1,80), 2,916 (1,19), 2,965 (3,27), 2,994 (1,08), 3,005 (2,36), 3,017 (1,85), 3,650 (2,33), 3,659 (1,80), 3,677 (2,57), 4,026 (1,47), 4,039 (1,45), 4,073 (2,54), 4,089 (2,75), 4,113 (1,31), 4,129 (1,19), 4,144 (1,21), 4,153 (1,22), 4,170 (1,01), 4,460 (0,89), 4,478 (2,03), 4,498 (3,01), 4,521 (2,19), 4,542 (3,08), 4,561 (1,75), 4,578 (0,70), 4,728 (2,01), 4,740 (3,10), 5,019 (1,22), 5,042 (10,30), 5,049 (10,63), 5,784 (0,61), 5,798 (0,56), 5,831 (4,09), 5,841 (4,20), 7,917 (16,00), 8,645 (6,64), 8,682 (0,65).

Ejemplo 235

(5RS,7RS)–5–{[(3S)–3–Fluoropirrolidin–1–il]carbonil}–7–(trifluorometil)–2–{[6–(trifluorometil)piridin–3–il]metil}–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (mezcla diastereomérica 1; 2 isómeros)



Ácido (5RS,7RS)–3–Oxo–7–(trifluorometil)–2–{[6–(trifluorometil)piridin–3–il]metil}–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (mezcla diastereomérica; 4 isómeros) (100 mg, 244 µmol) y clorhidrato de (3S)–3–fluoropirrolidina (33,7 mg, 268 µmol) se cargaron inicialmente en diclorometano (2,0 ml) y DMF (4,0 ml) a temperatura ambiente. Posteriormente, N,N–diisopropiletilamina (100 µl, 580 µmol) y HBTU (120 mg, 317 µmol) se añadieron. Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 min, solución acuosa saturada de cloruro de amonio y éter dietílico se añadieron. La fase orgánica se removió y la fase acuosa se extrajo dos veces con éter dietílico. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se aislaron 9,5 mg (8% de la teoría) de mezcla diastereomérica 1 (2 isómeros), que se eluyó primero y 81,0 mg (69% de la teoría) de mezcla diastereomérica 2 (2 isómeros), que se eluyó más tarde.

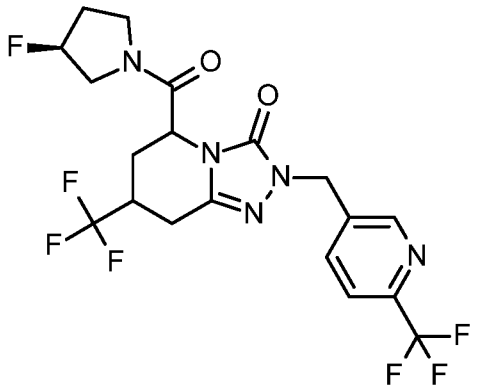
Mezcla diastereomérica 1 (2 isómeros):

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,52 min; MS (ESIpos): m /z = 482 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 0,146 (0,42), 1,629 (0,89), 1,660 (1,92), 1,689 (2,14), 1,739 (1,24), 2,096 (1,31), 2,156 (1,24), 2,230 (1,52), 2,260 (1,60), 2,327 (1,24), 2,366 (0,89), 2,679 (2,18), 2,711 (3,02), 2,719 (3,47), 2,751 (3,40), 2,891 (3,33), 2,930 (2,23), 3,027 (1,55), 3,137 (0,61), 3,400 (0,80), 3,440 (0,66), 3,509 (0,80), 3,564 (0,92), 3,611 (1,71), 3,661 (1,60), 3,687 (2,09), 3,714 (1,57), 3,747 (1,20), 3,828 (0,82), 3,855 (0,84), 3,877 (1,66), 3,900 (1,67), 3,932 (1,62), 3,955 (1,78), 3,980 (0,98), 4,011 (0,71), 4,044 (0,52), 4,675 (0,85), 4,689 (0,85), 4,702 (0,96), 4,716 (0,89), 4,726 (0,92), 4,741 (2,04), 4,754 (2,02), 4,768 (1,95), 4,782 (1,10), 4,808 (0,89), 4,822 (0,98), 4,834 (1,01), 4,849 (0,80), 5,015 (16,00), 5,269 (1,05), 5,349 (0,71), 5,402 (1,38), 5,481 (0,75), 5,527 (0,75), 7,908 (3,10), 7,928 (10,34), 7,944 (6,14), 7,963 (1,78), 8,112 (0,42), 8,677 (8,03).

Ejemplo 236

(5RS,7RS)–5–{[(3S)–3–Fluoropirrolidin–1–il]carbonil}–7–(trifluorometil)–2–{[6–(trifluorometil)piridin–3–il]metil}–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (mezcla diastereomérica 2; 2 isómeros)



Ácido (5RS,7RS)–3–Oxo–7–(trifluorometil)–2–{[6–(trifluorometil)piridin–3–il]metil}–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (mezcla diastereomérica; 4 isómeros) (100 mg, 244 µmol) y clorhidrato de (3S)–3–fluoropirrolidina (33,7 mg, 268 µmol) se cargaron inicialmente en diclorometano (2,0 ml) y DMF (4,0 ml) a temperatura ambiente. Posteriormente, N,N–diisopropiletilamina (100 µl, 580 µmol) y hexafluorofosfato de 1–[bis(dimetilamino)metilen]–1H–benzotriazol–1–io 3–óxido (120 mg, 317 µmol) se añadieron. Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 min, solución acuosa saturada de cloruro de amonio y éter dietílico se añadieron. La fase orgánica se removió y la fase acuosa se extrajo dos veces con éter dietílico. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se aislaron 9,5 mg (8% de la teoría) de mezcla diastereomérica 1 (2 isómeros), que se eluyó primero y 81,0 mg (69% de la teoría) de mezcla diastereomérica 2 (2 isómeros), que se eluyó más tarde.

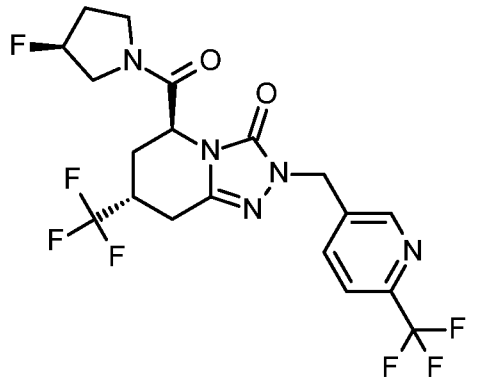
Mezcla diastereomérica 2 (2 isómeros):

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,59 min; MS (ESIpos): m /z = 482 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,008 (1,65), 0,008 (1,33), 2,125 (0,90), 2,141 (1,33), 2,160 (1,40), 2,171 (1,70), 2,205 (1,37), 2,215 (1,80), 2,227 (2,15), 2,236 (2,62), 2,248 (2,33), 2,277 (1,60), 2,293 (1,58), 2,328 (0,94), 2,366 (0,44), 2,518 (1,76), 2,523 (1,38), 2,670 (0,51), 2,675 (0,45), 2,686 (0,78), 2,695 (0,80), 2,710 (1,42), 2,724 (2,01), 2,734 (1,28), 2,755 (1,22), 2,763 (1,34), 2,890 (0,98), 2,925 (0,89), 2,981 (2,29), 3,019 (1,52), 3,354 (0,76), 3,380 (0,82), 3,408 (0,70), 3,434 (0,43), 3,443 (0,41), 3,519 (0,48), 3,530 (0,61), 3,541 (0,44), 3,570 (0,90), 3,592 (0,74), 3,620 (1,36), 3,643 (1,74), 3,672 (1,58), 3,689 (0,92), 3,700 (0,92), 3,738 (0,40), 3,765 (0,48), 3,796 (0,63), 3,831 (0,52), 3,852 (1,09), 3,884 (0,51), 3,892 (0,68), 3,930 (0,43), 3,964 (0,61), 3,990 (1,28), 4,017 (0,63), 4,054 (0,48), 4,922 (0,72), 4,937 (0,76), 4,971 (1,02), 4,986 (1,01), 5,017 (0,52), 5,048 (12,85), 5,073 (0,76), 5,084 (1,10), 5,269 (0,96), 5,358 (0,56), 5,403 (1,14), 5,490 (0,53), 5,524 (0,47), 7,919 (16,00), 8,644 (4,92).

Ejemplo 237

(5S,7R)–5–{[(3S)–3–Fluoropirrolidin–1–il]carbonil}–7–(trifluorometil)–2–{[6–(trifluorometil)piridin–3–il]metil}–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (isómero 1)



(5RS,7RS)–5–{[(3S)–3–Fluoropirrolidin–1–il]carbonil}–7–(trifluorometil)–2–{[6–(trifluorometil)piridin–3–il]metil}–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (mezcla diastereomérica 2; 2 isómeros) se separó por HPLC preparativa quiral [preparación de la muestra: 66 mg disuelto en 6 ml de isopropanol; volumen de inyección: 0,5 ml; columna: Daicel Chiralpak® IB 5 µm, 250 x 20 mm; eluyente: n–heptano/isopropanol 40:60; tasa de flujo: 15 ml/min;

temperatura 25 ºC; detección UV: 210 nm]. Después de la separación, se aislaron 28,8 mg de (5S,7R)–5–{[(3S)–3–fluoropirrolidin–1–il]carbonil}–7–(trifluorometil)–2–{[6–(trifluorometil)piridin–3–il]metil}–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (isómero 1), que se eluyó primero y 28,8 mg de isómero 2, que se eluyó más tarde.

Isómero 1:

Rotación específica: +42,51 (589 nm, 0,5450 g/100 cm^3 MeOH)

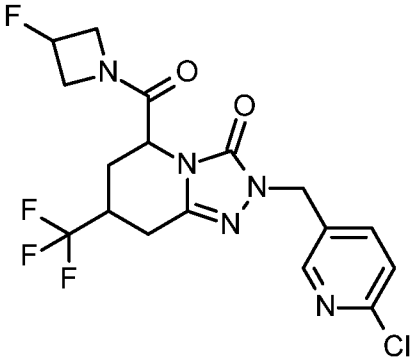
HPLC quiral analítica: R_t = 1,38 min, d. e. = 100% [columna: Daicel Chiralpak® IB–3–3 µm, 50 x 4,6 mm; eluyente: i–hexano/i–propanol 50:50; tasa de flujo: 1 ml/min; detección UV: 220 nm].

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,59 min; MS (ESIpos): m /z = 482 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 0,008 (2,13), 1,261 (0,42), 2,108 (0,76), 2,120 (0,83), 2,143 (1,30), 2,172 (2,16), 2,204 (1,57), 2,215 (1,43), 2,235 (1,93), 2,250 (1,89), 2,295 (2,57), 2,328 (1,22), 2,523 (1,13), 2,682 (1,10), 2,697 (0,67), 2,710 (1,91), 2,721 (2,02), 2,735 (1,15), 2,750 (1,64), 2,764 (1,04), 2,925 (1,09), 2,934 (1,13), 2,946 (1,01), 2,954 (0,95), 2,981 (3,14), 3,018 (1,94), 3,029 (1,47), 3,346 (0,77), 3,356 (1,00), 3,375 (0,96), 3,384 (0,72), 3,402 (0,97), 3,434 (0,80), 3,443 (0,80), 3,497 (0,57), 3,505 (0,62), 3,533 (0,87), 3,541 (0,80), 3,623 (0,85), 3,646 (2,19), 3,674 (2,40), 3,691 (1,42), 3,700 (1,79), 3,716 (0,76), 3,738 (0,78), 3,766 (0,41), 3,774 (0,45), 3,799 (0,64), 3,806 (0,65), 3,831 (0,97), 3,853 (1,74), 3,877 (0,84), 3,893 (0,73), 3,901 (0,69), 3,930 (0,83), 3,960 (0,62), 3,987 (0,87), 4,019 (0,51), 4,924 (1,35), 4,937 (1,45), 4,972 (2,03), 4,986 (2,00), 5,004 (0,50), 5,016 (0,79), 5,045 (14,11), 5,269 (1,26), 5,394 (1,60), 5,401 (1,65), 5,524 (0,88), 7,919 (16,00), 7,943 (0,44), 8,644 (5,11).

Ejemplo 238

(5RS,7RS)–2–[(6–cloropiridin–3–il)metil]–5–[(3–fluoroazetidin–1–il)carbonil]–7–(trifluorometil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (diastereómero 1, racemato)



Ácido (5RS,7RS)–2–[(6–cloropiridin–3–il)metil]–3–oxo–7–(trifluorometil)–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (mezcla diastereomérica; 4 isómeros) (88,0 mg, 234 µmol) se cargó inicialmente en THF (3,0 ml) a temperatura ambiente. Posteriormente, HBTU (115 mg, 304 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (200 µl, 1,2 mmol) se añadieron. Después de agitar durante 15 min, clorhidrato de 3–fluoroazetidina (31,3 mg, 280 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se mezcló con agua y acetato de etilo y la fase orgánica se removió. La fase orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio y se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_18, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente (acetonitrilo/agua con 0,1% de ácido fórmico)). Después de la separación, se aislaron 7,90 mg (8% de la teoría) de diastereómero 1 (racemato), que se eluyó primero y 31 mg (30% de la teoría) de diastereómero 2 (racemato), que se eluyó más tarde.

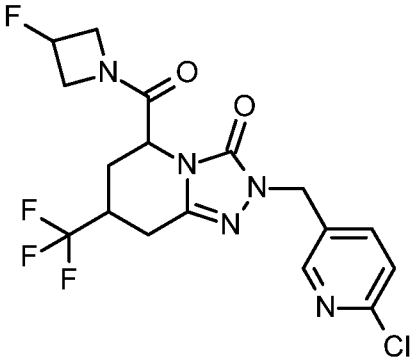
Diastereómero 1, racemato:

LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,72 min; MS (ESIpos): m /z = 434 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (1,51), –0,008 (16,00), 0,008 (12,99), 0,146 (1,62), 1,679 (1,16), 1,708 (1,86), 1,739 (1,28), 2,323 (1,86), 2,328 (2,20), 2,332 (1,62), 2,366 (2,43), 2,456 (1,39), 2,523 (7,77), 2,665 (1,97), 2,670 (2,55), 2,675 (2,09), 2,710 (3,94), 2,752 (2,32), 2,867 (2,32), 2,902 (1,28), 2,992 (0,93), 3,969 (0,70), 4,450 (2,67), 4,463 (2,55), 4,478 (2,90), 4,492 (2,09), 4,669 (0,70), 4,902 (6,96), 5,382 (0,70), 5,513 (0,70), 7,517 (3,13), 7,538 (4,06), 7,734 (2,32), 7,754 (1,97), 8,340 (3,36).

Ejemplo 239

(5RS,7RS)–2–[(6–cloropiridin–3–il)metil]–5–[(3–fluoroazetidin–1–il)carbonil]–7–(trifluorometil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (diastereómero 2, racemato)



Ácido (5RS,7RS)–2–[(6–cloropiridin–3–il)metil]–3–oxo–7–(trifluorometil)–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (mezcla diastereomérica; 4 isómeros) (88,0 mg, 234 µmol) se cargó inicialmente en THF (3,0 ml) a temperatura ambiente. Posteriormente, HBTU (115 mg, 304 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (200 µl, 1,2 mmol) se añadieron. Después de agitar durante 15 min, clorhidrato de 3–fluoroazetidina (31,3 mg, 280 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se mezcló con agua y acetato de etilo y la fase orgánica se removió. La fase orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio y se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_18, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente (acetonitrilo/agua con 0,1% de ácido fórmico)). Después de la separación, se aislaron 7,90 mg (8% de la teoría) de diastereómero 1 (racemato), que se eluyó primero y 31 mg (30% de la teoría) de diastereómero 2 (racemato), que se eluyó más tarde.

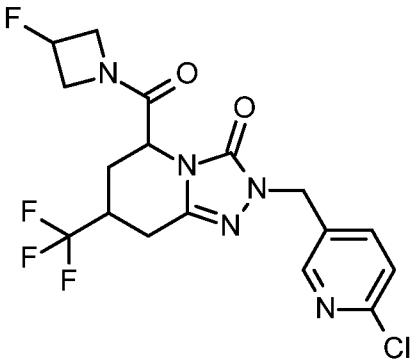
Diastereómero 2, racemato:

LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,74 min; MS (ESIpos): m /z = 434 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,150 (1,12), –0,008 (9,92), 0,008 (7,26), 0,146 (0,94), 2,187 (2,13), 2,221 (2,54), 2,253 (3,31), 2,327 (1,83), 2,366 (1,59), 2,524 (5,08), 2,670 (2,24), 2,684 (3,19), 2,696 (3,25), 2,710 (1,83), 2,725 (2,60), 2,968 (5,90), 3,003 (3,66), 3,017 (2,36), 3,978 (1,59), 4,039 (1,83), 4,287 (1,71), 4,427 (2,13), 4,460 (1,83), 4,488 (2,07), 4,737 (5,90), 4,751 (5,49), 4,919 (16,00), 5,358 (1,30), 5,502 (1,24), 7,510 (6,85), 7,531 (8,56), 7,701 (5,73), 7,708 (3,31), 7,721 (4,84), 8,307 (9,03).

Ejemplo 240

(5RS,7RS)–2–[(6–cloropiridin–3–il)metil]–5–[(3–fluoroazetidin–1–il)carbonil]–7–(trifluorometil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (enantiómero 1)



(5RS,7RS)–2–[(6–cloropiridin–3–il)metil]–5–[(3–fluoroazetidin–1–il)carbonil]–7–(trifluorometil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (diastereómero 2, racemato) se separó por HPLC preparativa quiral [preparación de la muestra: 30 mg disuelto en 2,5 ml de etanol y 1,5 ml de n–heptano; volumen de inyección: 0,7 ml; columna: Daicel Chiralpak® IB 5 µm, 250 x 20 mm; eluyente: n–heptano/etanol 40:60; tasa de flujo: 15 ml/min; temperatura 40 ºC; detección UV: 220 nm]. Después de la separación, se aislaron 8 mg de enantiómero 1, que se eluyó primero y 8,8 mg de enantiómero 2, que se eluyó más tarde.

Enantiómero 1:

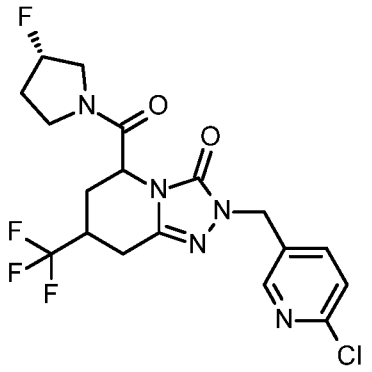
HPLC quiral analítica: R_t = 4,56 min, e.e. = 99% [columna: Daicel Chiralpak® IB 5 µm, 250 x 4,6 mm; eluyente: i–hexano/etanol 50:50; tasa de flujo: 1 ml/min; detección UV: 220 nm].

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,36 min; MS (ESIpos): m /z = 434 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,150 (1,23), 0,008 (9,60), 0,146 (0,98), 1,234 (0,80), 2,104 (0,74), 2,121 (0,98), 2,138 (1,85), 2,155 (2,34), 2,169 (2,22), 2,186 (2,15), 2,223 (2,58), 2,252 (3,32), 2,283 (1,23), 2,327 (2,28), 2,366 (2,15), 2,523 (9,23), 2,610 (0,49), 2,669 (2,71), 2,685 (3,38), 2,695 (3,38), 2,709 (2,65), 2,725 (2,58), 2,934 (1,91), 2,943 (2,09), 2,968 (5,97), 3,002 (3,57), 3,013 (2,40), 3,374 (0,68), 3,402 (0,55), 3,950 (1,29), 3,977 (1,60), 4,006 (1,48), 4,039 (1,91), 4,207 (0,92), 4,219 (0,98), 4,235 (1,60), 4,251 (1,78), 4,261 (1,54), 4,279 (1,42), 4,287 (1,72), 4,304 (1,54), 4,333 (0,68), 4,398 (1,66), 4,423 (2,15), 4,459 (1,72), 4,484 (2,03), 4,621 (0,80), 4,633 (0,98), 4,645 (0,86), 4,671 (1,42), 4,687 (1,60), 4,713 (1,60), 4,736 (6,09), 4,751 (5,29), 4,881 (0,68), 4,919 (16,00), 4,967 (0,68), 5,336 (0,49), 5,359 (1,23), 5,401 (0,92), 5,503 (1,23), 5,550 (1,11), 7,511 (6,46), 7,532 (8,25), 7,701 (5,54), 7,721 (4,49), 7,727 (2,77), 8,307 (8,31).

Ejemplo 241

(5RS,7RS)–2–[(6–cloropiridin–3–il)metil]–5–{[(3S)–3–fluoropirrolidin–1–il]carbonil}–7–(trifluorometil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (mezcla diastereomérica 1; 2 isómeros)



Ácido (5RS,7RS)–2–[(6–cloropiridin–3–il)metil]–3–oxo–7–(trifluorometil)–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (mezcla diastereomérica; 4 isómeros) (88,0 mg, 234 µmol) se cargó inicialmente en THF (3,0 ml) a temperatura ambiente. Posteriormente, HBTU (115 mg, 304 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (200 µl, 1,2 mmol) se añadieron. Después de agitar durante 15 min, clorhidrato de (3S)–3–fluoropirrolidina (35,2 mg, 280 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se mezcló con agua y acetato de etilo y la fase orgánica se removió. La fase orgánica se lavó con solución acuosa al 10% de ácido cítrico y solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio y se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_18, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente (acetonitrilo/agua con 0,1% de ácido fórmico)). Después de la separación, se aislaron 11,2 mg (30% de la teoría) de mezcla diastereomérica 1 (2 isómeros), que se eluyó primero y 54 mg (30% de la teoría) de mezcla diastereomérica 2 (2 isómeros), que se eluyó más tarde.

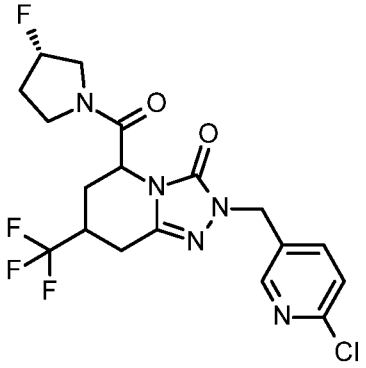
Mezcla diastereomérica 1 (2 isómeros):

LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,74 min; MS (ESIpos): m /z = 448 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (1,86), –0,033 (0,47), –0,025 (0,56), –0,022 (0,65), –0,008 (16,00), 0,008 (14,19), 0,018 (0,98), 0,146 (1,86), 1,620 (0,42), 1,651 (1,07), 1,664 (0,37), 1,681 (1,07), 1,695 (0,70), 1,704 (0,74), 1,711 (0,60), 1,731 (0,65), 2,051 (0,33), 2,094 (0,65), 2,111 (0,65), 2,124 (0,65), 2,156 (0,56), 2,211 (0,60), 2,226 (0,70), 2,259 (0,79), 2,323 (1,21), 2,327 (1,58), 2,332 (1,16), 2,366 (1,35), 2,523 (5,30), 2,578 (0,60), 2,589 (0,56), 2,594 (0,56), 2,670 (2,70), 2,702 (1,49), 2,710 (3,26), 2,742 (1,86), 2,882 (1,77), 2,922 (1,21), 2,999 (0,74), 3,019 (0,93), 3,043 (0,60), 3,271 (0,51), 3,351 (0,88), 3,368 (0,74), 3,379 (0,47), 3,399 (0,51), 3,426 (0,42), 3,436 (0,37), 3,506 (0,42), 3,514 (0,42), 3,525 (0,42), 3,534 (0,37), 3,556 (0,56), 3,583 (0,47), 3,608 (0,98), 3,622 (0,74), 3,636 (0,65), 3,649 (0,74), 3,656 (0,88), 3,682 (1,07), 3,690 (0,70), 3,707 (0,70), 3,718 (0,60), 3,745 (0,60), 3,792 (0,37), 3,824 (0,60), 3,832 (0,37), 3,849 (0,47), 3,871 (0,74), 3,894 (0,84), 3,910 (0,47), 3,919 (0,70), 3,927 (0,88), 3,954 (0,88), 3,974 (0,51), 4,005 (0,37), 4,664 (0,42), 4,678 (0,51), 4,691 (0,47), 4,706 (0,51), 4,714 (0,60), 4,729 (1,07), 4,743 (1,02), 4,756 (1,07), 4,771 (0,56), 4,796 (0,51), 4,810 (0,56), 4,823 (0,56), 4,838 (0,60), 4,890 (9,02), 4,930 (0,37), 5,269 (0,51), 5,277 (0,56), 5,347 (0,42), 5,400 (0,70), 5,478 (0,37), 5,526 (0,37), 7,516 (3,53), 7,536 (4,42), 7,719 (1,49), 7,726 (2,47), 7,733 (1,81), 7,739 (1,40), 7,746 (2,09), 7,754 (1,44), 8,332 (3,49).

Ejemplo 242

(5RS,7RS)–2–[(6–cloropiridin–3–il)metil]–5–{[(3S)–3–fluoropirrolidin–1–il]carbonil}–7–(trifluorometil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (mezcla diastereomérica 2; 2 isómeros)



Ácido (5RS,7RS)–2–[(6–cloropiridin–3–il)metil]–3–oxo–7–(trifluorometil)–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (mezcla diastereomérica; 4 isómeros) (88,0 mg, 234 µmol) se cargó inicialmente en THF (3,0 ml) a temperatura ambiente. Posteriormente, HBTU (115 mg, 304 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (200 µl, 1,2 mmol) se añadieron. Después de agitar durante 15 min, clorhidrato de (3S)–3–fluoropirrolidina (35,2 mg, 280 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se mezcló con agua y acetato de etilo y la fase orgánica se removió. La fase orgánica se lavó con solución acuosa al 10% de ácido cítrico y solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio y se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente (acetonitrilo/agua con 0,1% de ácido fórmico)). Después de la separación, se aislaron 11,2 mg (30% de la teoría) de mezcla diastereomérica 1 (2 isómeros), que se eluyó primero y 54 mg (30% de la teoría) de mezcla diastereomérica 2 (2 isómeros), que se eluyó más tarde.

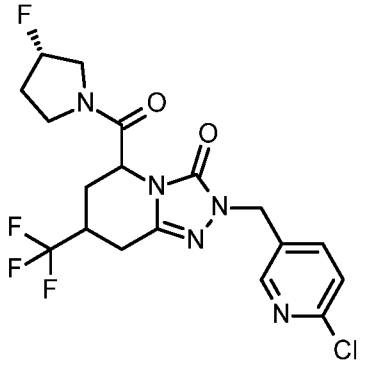
Mezcla diastereomérica 2 (2 isómeros):

LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,77 min; MS (ESIpos): m /z = 448 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (0,48), –0,008 (4,34), 0,008 (3,69), 0,146 (0,48), 2,132 (1,45), 2,150 (1,72), 2,161 (2,14), 2,196 (1,69), 2,205 (2,00), 2,226 (3,10), 2,239 (2,31), 2,278 (2,03), 2,322 (1,03), 2,327 (1,07), 2,332 (0,72), 2,366 (0,52), 2,523 (2,31), 2,674 (1,48), 2,685 (0,86), 2,714 (2,38), 2,724 (1,38), 2,744 (1,41), 2,753 (1,45), 2,908 (1,03), 2,973 (2,66), 3,011 (1,69), 3,356 (1,03), 3,373 (1,00), 3,402 (0,83), 3,437 (0,55), 3,512 (0,55), 3,520 (0,62), 3,564 (1,07), 3,586 (0,86), 3,613 (1,62), 3,631 (1,83), 3,667 (1,90), 3,695 (1,14), 3,728 (0,45), 3,761 (0,52), 3,793 (0,66), 3,824 (0,55), 3,847 (1,21), 3,866 (0,62), 3,889 (0,72), 3,925 (0,45), 3,958 (0,59), 3,986 (1,45), 4,012 (0,76), 4,050 (0,55), 4,875 (0,45), 4,921 (16,00), 4,957 (1,34), 4,969 (1,21), 5,013 (1,00), 5,025 (0,97), 5,067 (1,07), 5,265 (1,03), 5,355 (0,62), 5,399 (1,31), 5,487 (0,59), 5,522 (0,52), 7,511 (6,45), 7,532 (8,07), 7,691 (2,24), 7,698 (4,55), 7,705 (2,69), 7,712 (2,00), 7,719 (3,76), 7,725 (2,14), 8,304 (5,21).

Ejemplo 243

(5RS,7RS)–2–[(6–cloropiridin–3–il)metil]–5–{[(3S)–3–fluoropirrolidin–1–il]carbonil}–7–(trifluorometil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (isómero 1)



(5RS,7RS)–2–[(6–cloropiridin–3–il)metil]–5–{[(3S)–3–fluoropirrolidin–1–il]carbonil}–7–(trifluorometil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (mezcla diastereomérica 2; 2 isómeros) se separó por HPLC preparativa quiral [preparación de la muestra: 54 mg disuelto en 1 ml de etanol y 1 ml de acetonitrilo; volumen de inyección: 0,01 ml; columna: Daicel Chiralpak® IE 5 µm, 250 x 20 mm; eluyente: n–heptano/etanol 50:50; tasa de flujo: 20 ml/min; temperatura 30 ºC; detección UV: 220 nm]. Después de la separación, se aislaron 15,1 mg de isómero 1, que se eluyó primero y 15,9 mg de isómero 2, que se eluyó más tarde.

Isómero 1:

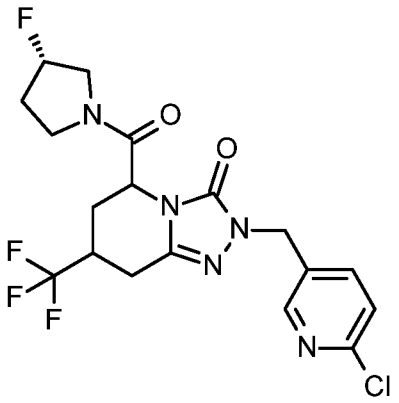
HPLC quiral analítica: R_t = 2,65 min, d. e. = 99% [columna: Daicel Chiralpak® IE, 50 x 4,6 mm; eluyente: n–heptano/etanol 50:50; tasa de flujo: 1 ml/min; detección UV: 220 nm].

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,44 min; MS (ESIpos): m /z = 448 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (1,26), –0,008 (10,67), 0,008 (11,41), 0,147 (1,43), 0,857 (0,97), 0,877 (0,92), 2,118 (1,43), 2,135 (1,78), 2,165 (3,38), 2,196 (2,24), 2,207 (2,29), 2,225 (2,58), 2,242 (2,70), 2,263 (1,84), 2,282 (3,78), 2,322 (3,50), 2,327 (3,56), 2,332 (2,87), 2,366 (2,29), 2,523 (10,27), 2,670 (4,07), 2,688 (1,26), 2,701 (2,01), 2,710 (4,65), 2,726 (1,72), 2,740 (2,24), 2,755 (1,55), 2,877 (0,92), 2,897 (1,26), 2,940 (1,72), 2,972 (4,36), 3,008 (2,70), 3,020 (2,18), 3,368 (2,12), 3,397 (1,66), 3,427 (1,26), 3,492 (0,97), 3,526 (1,26), 3,537 (1,09), 3,615 (1,26), 3,637 (2,81), 3,667 (3,67), 3,693 (2,92), 3,713 (1,09), 3,732 (1,03), 3,802 (1,03), 3,825 (1,66), 3,845 (2,41), 3,866 (1,55), 3,889 (1,26), 3,896 (1,09), 3,921 (1,09), 3,953 (1,15), 3,979 (1,43), 4,876 (0,97), 4,915 (16,00), 4,957 (3,21), 4,970 (2,92), 5,266 (1,72), 5,391 (2,47), 5,409 (1,38), 5,524 (1,38), 7,511 (9,00), 7,532 (10,67), 7,692 (2,87), 7,698 (6,02), 7,705 (3,73), 7,712 (2,29), 7,719 (5,16), 7,725 (2,92), 8,300 (7,80).

Ejemplo 244

(5RS,7RS)–2–[(6–cloropiridin–3–il)metil]–5–{[(3S)–3–fluoropirrolidin–1–il]carbonil}–7–(trifluorometil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (isómero 2)



(5RS,7RS)–2–[(6–cloropiridin–3–il)metil]–5–{[(3S)–3–fluoropirrolidin–1–il]carbonil}–7–(trifluorometil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (mezcla diastereomérica 2; 2 isómeros) se separó por HPLC preparativa quiral [preparación de la muestra: 54 mg disuelto en 1 ml de etanol y 1 ml de acetonitrilo; volumen de inyección: 0,01 ml; columna: Daicel Chiralpak® IE 5 µm, 250 x 20 mm; eluyente: n–heptano/etanol 50:50; tasa de flujo: 20 ml/min; temperatura 30 ºC; detección UV: 220 nm]. Después de la separación, se aislaron 15,1 mg de isómero 1, que se eluyó primero y 15,9 mg de isómero 2, que se eluyó más tarde.

Isómero 2:

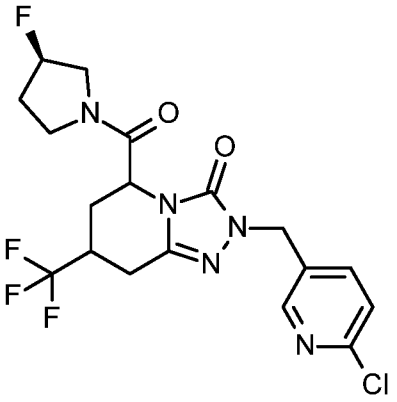
HPLC quiral analítica: R_t = 3,15 min, d. e. = 93% [columna: Daicel Chiralpak® IE, 50 x 4,6 mm; eluyente: n–heptano/etanol 50:50; tasa de flujo: 1 ml/min; detección UV: 220 nm].

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,45 min; MS (ESIpos): m /z = 448 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,008 (2,36), 0,008 (2,14), 2,116 (1,14), 2,132 (1,25), 2,150 (1,89), 2,166 (1,40), 2,181 (1,17), 2,196 (1,36), 2,205 (1,97), 2,226 (3,32), 2,239 (2,34), 2,274 (1,40), 2,327 (0,75), 2,366 (0,56), 2,523 (2,11), 2,670 (0,81), 2,675 (1,30), 2,684 (0,93), 2,705 (1,33), 2,715 (2,12), 2,724 (1,17), 2,745 (1,53), 2,753 (1,41), 2,895 (0,95), 2,964 (2,30), 2,975 (1,56), 3,003 (1,68), 3,014 (1,31), 3,355 (2,49), 3,373 (1,63), 3,384 (1,05), 3,401 (0,76), 3,512 (0,76), 3,521 (0,79), 3,564 (1,60), 3,587 (1,26), 3,614 (1,91), 3,630 (1,82), 3,656 (1,02), 3,666 (0,92), 3,682 (0,50), 3,761 (0,51), 3,782 (0,56), 3,791 (0,58), 3,848 (0,48), 3,880 (0,64), 3,888 (0,58), 3,965 (0,74), 3,988 (1,92), 4,012 (0,76), 4,049 (0,84), 4,078 (0,56), 4,922 (16,00), 5,014 (1,53), 5,027 (1,50), 5,067 (1,64), 5,076 (0,99), 5,274 (0,94), 5,356 (0,94), 5,406 (0,90), 5,487 (0,90), 7,512 (4,52), 7,532 (5,71), 7,691 (1,70), 7,698 (3,25), 7,705 (1,96), 7,712 (1,54), 7,719 (2,69), 7,726 (1,59), 8,304 (3,85).

Ejemplo 245

(5RS,7RS)–2–[(6–cloropiridin–3–il)metil]–5–{[(3R)–3–fluoropirrolidin–1–il]carbonil}–7–(trifluorometil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (mezcla diastereomérica 2; 2 isómeros)



Ácido (5RS,7RS)–2–[(6–cloropiridin–3–il)metil]–3–oxo–7–(trifluorometil)–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (mezcla diastereomérica; 4 isómeros) (88,0 mg, 234 µmol) se cargó inicialmente en THF (3,0 ml) a temperatura ambiente. Posteriormente, HBTU (115 mg, 304 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (200 µl, 1,2 mmol) se añadieron. Después de agitar durante 15 min, clorhidrato de (3R)–3–fluoropirrolidina (35,2 mg, 280 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se mezcló con agua y acetato de etilo y la fase orgánica se removió. La fase orgánica se lavó con solución acuosa al 10% de ácido cítrico y solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio y se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_18, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente (acetonitrilo/agua con 0,1% de ácido fórmico)). Después de la separación, se aislaron 20,1 mg (10% de la teoría) de mezcla diastereomérica 1 (2 isómeros), que se eluyó primero y 46 mg (44% de la teoría) de mezcla diastereomérica 2 (2 isómeros), que se eluyó más tarde.

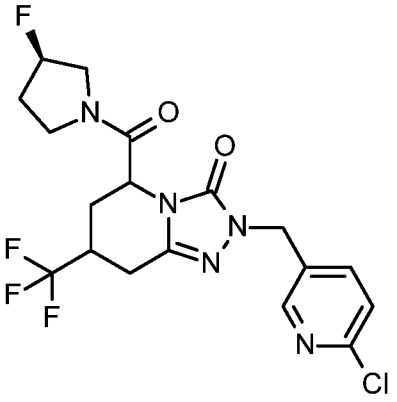
Mezcla diastereomérica 2 (2 isómeros):

LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,77 min; MS (ESIpos): m /z = 448 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,150 (1,12), –0,008 (10,52), 0,008 (7,16), 0,146 (1,12), 2,115 (1,37), 2,162 (2,24), 2,181 (1,43), 2,205 (2,05), 2,227 (3,24), 2,272 (1,99), 2,323 (1,99), 2,328 (2,18), 2,337 (0,93), 2,366 (1,06), 2,523 (4,54), 2,670 (2,30), 2,711 (2,49), 2,724 (1,43), 2,741 (1,43), 2,754 (1,49), 2,895 (1,18), 2,972 (2,61), 3,011 (1,74), 3,372 (1,31), 3,400 (0,93), 3,437 (0,62), 3,487 (0,81), 3,512 (0,75), 3,524 (0,81), 3,564 (1,18), 3,586 (1,00), 3,613 (1,74), 3,633 (1,87), 3,667 (1,99), 3,696 (1,18), 3,713 (0,68), 3,734 (0,62), 3,763 (0,56), 3,793 (0,87), 3,825 (0,56), 3,848 (1,25), 3,867 (0,75), 3,889 (0,68), 3,917 (0,56), 3,966 (0,68), 3,986 (1,56), 4,018 (0,75), 4,047 (0,81), 4,082 (0,56), 4,921 (16,00), 4,958 (1,31), 4,969 (1,25), 5,011 (1,25), 5,026 (1,25), 5,064 (1,06), 5,273 (1,06), 5,345 (0,68), 5,353 (0,75), 5,401 (1,56), 5,493 (0,68), 5,521 (0,68), 7,511 (6,91), 7,532 (8,53), 7,692 (2,24), 7,698 (4,61), 7,705 (2,86), 7,712 (2,12), 7,719 (3,98), 7,725 (2,49), 8,305 (6,16).

Ejemplo 246

(5RS,7RS)–2–[(6–cloropiridin–3–il)metil]–5–{[(3R)–3–fluoropirrolidin–1–il]carbonil}–7–(trifluorometil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (isómero 1)



(5RS,7RS)–2–[(6–cloropiridin–3–il)metil]–5–{[(3R)–3–fluoropirrolidin–1–il]carbonil}–7–(trifluorometil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (mezcla diastereomérica 2; 2 isómeros) se separó por HPLC preparativa quiral [preparación de la muestra: 45,8 mg disuelto en 2,5 ml de etanol, 2,5 ml de n–heptano y 1 ml de diclorometano; volumen de inyección: 0,4 ml; columna: Daicel Chiralpak® IE 5 µm, 250 x 20 mm; eluyente: n–

heptano/etanol 50:50; tasa de flujo: 15 ml/min; temperatura 40 ºC; detección UV: 220 nm]. Después de la separación, se aislaron 19,8 mg de isómero 1, que se eluyó primero y 16 mg de isómero 2, que se eluyó más tarde.

Isómero 1:

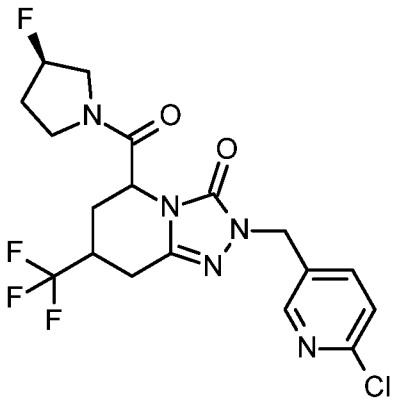
HPLC quiral analítica: R_t = 7,02 min, d. e. = 99% [columna: Daicel Chiralpak® IE 5 µm, 250 x 4,6 mm; eluyente: n–heptano/etanol 50:50; tasa de flujo: 1 ml/min; detección UV: 220 nm].

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,42 min; MS (ESIpos): m /z = 448 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (0,66), –0,008 (6,74), 0,008 (5,83), 0,146 (0,71), 0,846 (0,63), 0,862 (0,58), 1,086 (0,66), 1,102 (0,79), 1,236 (0,76), 2,115 (1,06), 2,131 (1,22), 2,150 (1,80), 2,181 (1,09), 2,204 (1,85), 2,226 (3,25), 2,273 (1,27), 2,327 (1,01), 2,332 (0,71), 2,366 (0,91), 2,523 (3,17), 2,665 (0,89), 2,670 (1,19), 2,674 (1,47), 2,684 (1,01), 2,714 (2,21), 2,723 (1,27), 2,745 (1,62), 2,753 (1,47), 2,887 (0,96), 2,963 (2,33), 3,003 (1,70), 3,014 (1,34), 3,355 (1,09), 3,373 (1,09), 3,383 (0,74), 3,401 (0,61), 3,512 (0,76), 3,520 (0,79), 3,564 (1,62), 3,586 (1,27), 3,614 (1,90), 3,630 (1,83), 3,657 (1,01), 3,665 (0,94), 3,683 (0,51), 3,759 (0,51), 3,783 (0,66), 3,857 (0,48), 3,880 (0,63), 3,964 (0,76), 3,986 (1,93), 4,020 (0,74), 4,046 (0,86), 4,080 (0,61), 4,922 (16,00), 5,014 (1,55), 5,026 (1,52), 5,067 (1,67), 5,274 (0,94), 5,357 (0,91), 5,407 (0,89), 5,489 (0,89), 7,512 (4,74), 7,532 (6,03), 7,691 (1,85), 7,698 (3,37), 7,705 (2,03), 7,712 (1,70), 7,719 (2,87), 7,726 (1,67), 8,304 (4,13).

Ejemplo 247

(5RS,7RS)–2–[(6–cloropiridin–3–il)metil]–5–{[(3R)–3–fluoropirrolidin–1–il]carbonil}–7–(trifluorometil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (isómero 2)



(5RS,7RS)–2–[(6–cloropiridin–3–il)metil]–5–{[(3R)–3–fluoropirrolidin–1–il]carbonil}–7–(trifluorometil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (mezcla diastereomérica 2; 2 isómeros) se separó por HPLC preparativa quiral [preparación de la muestra: 45,8 mg disuelto en 2,5 ml de etanol, 2,5 ml de n–heptano y 1 ml de diclorometano; volumen de inyección: 0,4 ml; columna: Daicel Chiralpak® IE 5 µm, 250 x 20 mm; eluyente: n–heptano/etanol 50:50; tasa de flujo: 15 ml/min; temperatura 40 ºC; detección UV: 220 nm]. Después de la separación, se aislaron 19,8 mg de isómero 1, que se eluyó primero y 16 mg de isómero 2, que se eluyó más tarde.

Isómero 2:

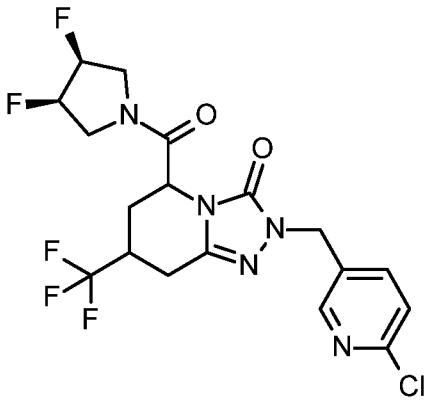
HPLC quiral analítica: R_t = 9,14 min, d. e. = 99% [columna: Daicel Chiralpak® IE 5 µm, 250 x 4,6 mm; eluyente: n–heptano/etanol 50:50; tasa de flujo: 1 ml/min; detección UV: 220 nm].

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,42 min; MS (ESIpos): m /z = 448 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (1,57), 0,008 (11,20), 0,146 (1,25), 0,857 (0,52), 1,021 (0,73), 1,102 (0,59), 1,234 (1,22), 1,976 (0,70), 2,003 (0,70), 2,082 (0,63), 2,108 (1,22), 2,133 (1,91), 2,167 (3,17), 2,194 (2,37), 2,225 (2,23), 2,233 (2,40), 2,241 (2,71), 2,282 (3,83), 2,327 (2,57), 2,366 (1,46), 2,590 (1,08), 2,672 (3,41), 2,687 (1,22), 2,701 (2,30), 2,711 (3,83), 2,725 (1,81), 2,741 (2,26), 2,755 (1,57), 2,933 (1,67), 2,970 (4,52), 3,010 (2,92), 3,021 (2,23), 3,339 (1,53), 3,350 (1,70), 3,369 (1,53), 3,395 (1,60), 3,427 (1,46), 3,437 (1,25), 3,499 (0,97), 3,526 (1,29), 3,536 (1,32), 3,618 (1,18), 3,641 (2,89), 3,668 (3,65), 3,694 (2,78), 3,712 (1,04), 3,730 (1,43), 3,768 (0,70), 3,795 (0,94), 3,822 (1,46), 3,847 (2,54), 3,869 (1,39), 3,888 (1,01), 3,921 (1,36), 3,956 (0,80), 3,980 (1,36), 4,011 (0,97), 4,875 (1,01), 4,916 (16,00), 4,957 (3,23), 4,971 (3,06), 5,268 (1,74), 5,398 (2,64), 5,521 (1,22), 7,512 (8,10), 7,532 (10,33), 7,698 (5,46), 7,704 (3,72), 7,719 (4,49), 7,725 (2,96), 8,301 (7,48), 17,633 (0,52).

Ejemplo 248

(5RS,7RS)–2–[(6–cloropiridin–3–il)metil]–5–{[(3R,4S)–3,4–difluoropirrolidin–1–il]carbonil}–7–(trifluorometil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (diastereómero 1, racemato)



Ácido (5RS,7RS)–2–[(6–cloropiridin–3–il)metil]–3–oxo–7–(trifluorometil)–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (mezcla diastereomérica; 4 isómeros) (88,0 mg, 234 µmol) se cargó inicialmente en THF (3,0 ml) a temperatura ambiente. Posteriormente, HBTU (115 mg, 304 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (200 µl, 1,2 mmol) se añadieron. Después de agitar durante 15 min, clorhidrato de (3R,4S)–3,4–difluoropirrolidina (40,2 mg, 280 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se mezcló con agua y acetato de etilo y la fase orgánica se removió. La fase orgánica se lavó con solución al 10% de ácido cítrico y solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio y se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente (acetonitrilo/agua con 0,1% de ácido fórmico)). Después de la separación, se aislaron 15,5 mg (13% de la teoría) de diastereómero 1 (racemato), que se eluyó primero y 59 mg (54% de la teoría) de diastereómero 2 (racemato), que se eluyó más tarde.

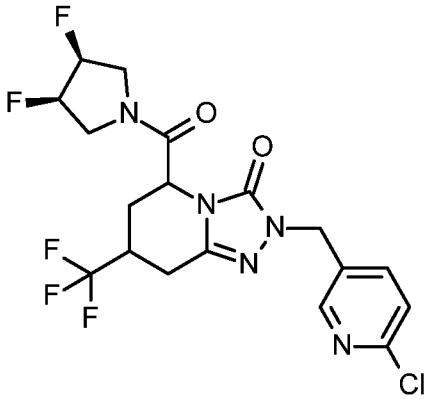
Diastereómero 1, racemato:

LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,77 min; MS (ESIpos): m /z = 466 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,150 (1,14), –0,008 (10,54), 0,007 (8,83), 0,145 (1,14), 1,635 (1,97), 1,663 (2,16), 1,697 (1,84), 1,728 (1,65), 2,327 (1,84), 2,366 (1,40), 2,522 (7,49), 2,559 (3,05), 2,669 (2,16), 2,679 (2,60), 2,711 (4,06), 2,719 (3,43), 2,752 (3,94), 2,884 (3,43), 2,924 (2,41), 2,992 (1,65), 3,002 (1,78), 3,011 (1,84), 3,507 (1,27), 3,517 (1,52), 3,551 (1,71), 3,559 (1,84), 3,570 (1,27), 3,605 (1,33), 3,614 (1,02), 3,638 (1,52), 3,651 (1,46), 3,671 (1,14), 3,684 (1,02), 3,696 (1,40), 3,709 (1,33), 3,729 (1,40), 3,743 (1,40), 3,766 (1,08), 3,779 (1,40), 3,792 (1,59), 3,805 (1,71), 3,818 (1,40), 3,826 (1,46), 3,839 (1,40), 3,867 (1,21), 3,906 (1,08), 4,083 (1,14), 4,097 (1,27), 4,110 (1,65), 4,125 (2,10), 4,143 (1,33), 4,153 (1,97), 4,169 (1,52), 4,709 (2,03), 4,723 (2,60), 4,735 (2,79), 4,751 (2,29), 4,760 (1,59), 4,890 (16,00), 4,920 (3,68), 5,245 (1,27), 5,273 (1,40), 5,283 (1,27), 5,306 (0,95), 5,319 (1,02), 5,325 (1,02), 5,340 (1,08), 5,368 (1,27), 5,378 (1,52), 5,391 (1,40), 5,404 (1,46), 5,413 (1,21), 5,426 (0,89), 5,435 (0,95), 5,449 (1,14), 5,458 (1,02), 5,469 (1,02), 5,483 (0,95), 7,514 (6,16), 7,535 (7,43), 7,698 (0,89), 7,716 (3,05), 7,723 (3,11), 7,727 (3,43), 7,734 (3,75), 7,743 (2,48), 7,748 (2,73), 7,754 (2,54), 8,302 (1,21), 8,325 (3,62), 8,331 (6,92), 8,338 (4,00).

Ejemplo 249

(5RS,7RS)–2–[(6–cloropiridin–3–il)metil]–5–{[(3R,4S)–3,4–difluoropirrolidin–1–il]carbonil}–7–(trifluorometil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (diastereómero 2, racemato)



Ácido (5RS,7RS)–2–[(6–cloropiridin–3–il)metil]–3–oxo–7–(trifluorometil)–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (mezcla diastereomérica; 4 isómeros) (88,0 mg, 234 µmol) se cargó inicialmente en THF (3,0 ml) a temperatura ambiente. Posteriormente, HBTU (115 mg, 304 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (200 µl, 1,2 mmol) se añadieron. Después de agitar durante 15 min, clorhidrato de (3R,4S)–3,4–difluoropirrolidina (40,2 mg, 280 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se mezcló con agua y acetato de etilo y la fase orgánica se removió. La fase orgánica se lavó con solución acuosa al 10% de ácido cítrico y solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio y se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente (acetonitrilo/agua con 0,1% de ácido fórmico)). Después de la separación, se aislaron 15,5 mg (13% de la teoría) de diastereómero 1 (racemato), que se eluyó primero y 59 mg (54% de la teoría) de diastereómero 2 (racemato), que se eluyó más tarde.

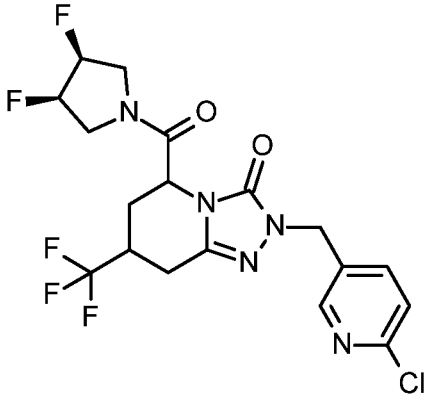
Diastereómero 2, racemato:

LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,80 min; MS (ESIpos): m /z = 466 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,008 (3,00), 0,008 (2,78), 1,030 (0,77), 1,045 (0,77), 2,122 (0,58), 2,138 (0,63), 2,156 (1,24), 2,172 (1,13), 2,187 (1,27), 2,203 (2,42), 2,210 (2,40), 2,219 (2,23), 2,232 (1,38), 2,274 (1,85), 2,305 (1,07), 2,328 (0,55), 2,366 (0,44), 2,670 (0,72), 2,676 (1,60), 2,689 (1,05), 2,706 (1,90), 2,717 (2,84), 2,728 (1,35), 2,746 (2,23), 2,757 (1,62), 2,881 (1,27), 2,963 (3,19), 2,975 (2,18), 3,003 (2,37), 3,015 (1,87), 3,492 (0,83), 3,501 (0,91), 3,534 (1,38), 3,542 (1,27), 3,584 (1,35), 3,643 (0,94), 3,656 (0,85), 3,676 (0,72), 3,689 (0,74), 3,700 (1,57), 3,714 (1,43), 3,733 (1,07), 3,748 (0,99), 3,764 (0,72), 3,777 (0,74), 3,797 (0,55), 3,810 (0,55), 3,840 (0,66), 3,853 (0,94), 3,868 (1,24), 3,888 (1,18), 3,907 (0,99), 4,041 (0,72), 4,055 (0,99), 4,069 (0,63), 4,088 (0,99), 4,103 (0,96), 4,117 (0,66), 4,131 (0,69), 4,152 (0,58), 4,167 (0,63), 4,180 (0,58), 4,195 (1,16), 4,211 (0,69), 4,224 (0,58), 4,240 (0,55), 4,878 (0,61), 4,918 (16,00), 4,963 (0,66), 4,990 (3,00), 5,004 (4,43), 5,259 (0,83), 5,267 (0,94), 5,286 (0,94), 5,294 (0,94), 5,307 (0,55), 5,325 (0,74), 5,341 (0,74), 5,358 (0,74), 5,367 (0,77), 5,383 (1,18), 5,397 (1,10), 5,405 (0,94), 5,415 (1,05), 5,426 (0,96), 5,439 (0,66), 5,455 (0,74), 5,469 (0,74), 5,489 (0,80), 7,512 (5,43), 7,533 (6,88), 7,688 (1,96), 7,695 (2,45), 7,698 (2,97), 7,705 (2,86), 7,709 (2,01), 7,719 (2,51), 7,725 (2,26), 8,295 (2,73), 8,301 (5,34), 8,307 (3,33).

Ejemplo 250

(5RS,7RS)–2–[(6–cloropiridin–3–il)metil]–5–{[(3R,4S)–3,4–difluoropirrolidin–1–il]carbonil}–7–(trifluorometil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (enantiómero 1)



(5RS,7RS)–2–[(6–cloropiridin–3–il)metil]–5–{[(3R,4S)–3,4–difluoropirrolidin–1–il]carbonil}–7–(trifluorometil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (diastereómero 2, racemato) se separó por HPLC preparativa quiral [preparación de la muestra: 59 mg disuelto en 3 ml de etanol; volumen de inyección: 0,05 ml; columna: Daicel Chiralpak® IE 5 µm, 250 x 20 mm; eluyente: n–heptano/etanol 50:50; tasa de flujo: 20 ml/min; temperatura 30 ºC; detección UV: 220 nm]. Después de la separación, se aislaron 13,8 mg de enantiómero 1, que se eluyó primero y 15,8 mg de enantiómero 2, que se eluyó más tarde.

Enantiómero 1:

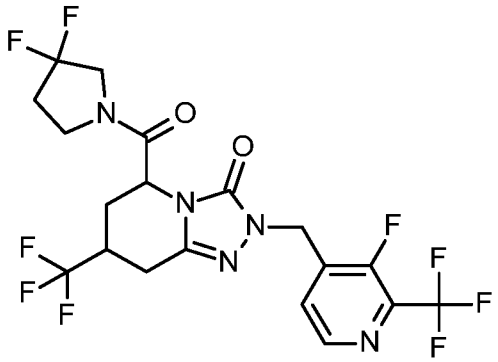
HPLC quiral analítica: R_t = 1,89 min, e.e. = 99% [columna: Daicel Chiralpak® IE, 50 x 4,6 mm; eluyente: n–heptano/etanol 50:50; tasa de flujo: 1 ml/min; detección UV: 220 nm].

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,48 min; MS (ESIpos): m /z = 466 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (0,93), –0,008 (9,80), 0,008 (7,71), 0,146 (0,93), 0,859 (0,96), 1,135 (1,58), 1,153 (3,15), 1,171 (1,61), 2,156 (1,16), 2,171 (1,23), 2,187 (1,37), 2,203 (2,50), 2,209 (2,47), 2,218 (2,36), 2,271 (2,06), 2,307 (1,16), 2,327 (1,61), 2,366 (1,37), 2,523 (5,31), 2,669 (1,85), 2,674 (2,02), 2,688 (1,13), 2,709 (2,47), 2,716 (2,81), 2,727 (1,54), 2,746 (2,33), 2,757 (1,68), 2,891 (1,64), 2,910 (2,09), 2,928 (1,51), 2,964 (3,22), 2,976 (2,09), 3,003 (2,50), 3,014 (1,92), 3,491 (0,96), 3,499 (0,99), 3,533 (1,44), 3,582 (1,30), 3,641 (0,93), 3,656 (0,96), 3,700 (1,54), 3,712 (1,44), 3,732 (1,03), 3,745 (1,03), 3,840 (0,89), 3,868 (1,20), 3,888 (1,30), 4,056 (0,99), 4,085 (0,99), 4,102 (1,06), 4,195 (1,23), 4,918 (16,00), 4,990 (3,05), 5,003 (4,52), 5,272 (0,99), 5,283 (1,03), 5,295 (0,99), 5,340 (0,86), 5,384 (1,16), 5,404 (1,03), 5,425 (1,13), 5,504 (0,89), 7,512 (6,17), 7,532 (7,57), 7,688 (2,09), 7,698 (3,19), 7,704 (3,25), 7,719 (2,81), 7,725 (2,57), 8,301 (7,02).

Ejemplo 251

(5RS,7RS)–5–[(3,3–Difluoropirrolidin–1–il)carbonil]–2–{[3–fluoro–2–(trifluorometil)piridin–4–il]metil}–7–(trifluorometil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (diastereómero 2, racemato)



Ácido (5RS,7RS)–2–{[3–Fluoro–2–(trifluorometil)piridin–4–il]metil}–3–oxo–7–(trifluorometil)–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (mezcla diastereomérica; 4 isómeros) (93,0 mg, 217 µmol) se cargó inicialmente en THF (2,0 ml) a temperatura ambiente. Posteriormente, HBTU (107 mg, 282 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (190 µl, 1,1 mmol) se añadieron. Después de agitar durante 15 min, clorhidrato de 3,3–difluoropirrolidina (37,4 mg, 261 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se mezcló con agua y acetato de etilo y la fase orgánica se removió. La fase orgánica se lavó con solución acuosa al 10% de ácido cítrico y solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio y se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente (acetonitrilo/agua con 0,1% de ácido fórmico)). Después de la separación, se aislaron 9,3 mg (6% de la teoría) de diastereómero 1 (racemato), que se eluyó primero y 75,8 mg (66% de la teoría) de diastereómero 2 (racemato), que se eluyó más tarde.

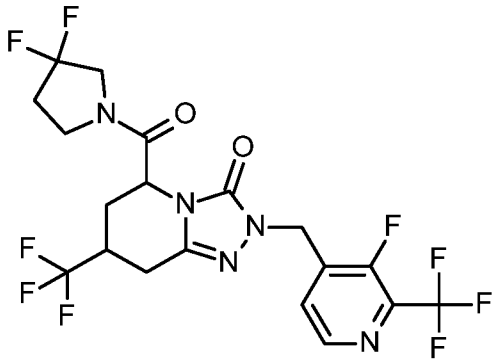
LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,91 min; MS (ESIpos): m /z = 518 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,008 (2,21), 0,008 (2,19), 1,030 (0,81), 1,045 (0,81), 2,073 (0,62), 2,130 (0,89), 2,146 (1,06), 2,165 (2,14), 2,171 (1,67), 2,177 (1,87), 2,182 (2,05), 2,196 (2,25), 2,206 (2,48), 2,212 (2,38), 2,222 (1,95), 2,237 (1,87), 2,252 (1,71), 2,279 (3,19), 2,300 (3,44), 2,328 (2,21), 2,332 (2,35), 2,366 (0,89), 2,377 (1,24), 2,397 (2,11), 2,427 (2,79), 2,443 (2,48), 2,462 (1,67), 2,473 (1,67), 2,523 (2,87), 2,565 (3,40), 2,583 (2,73), 2,603 (1,84), 2,622 (0,92), 2,665 (0,62), 2,670 (0,78), 2,674 (0,62), 2,702 (2,40), 2,709 (2,86), 2,731 (3,35), 2,740 (4,75), 2,749 (3,10), 2,771 (3,90), 2,778 (3,67), 2,920 (2,35), 2,993 (4,94), 3,025 (2,56), 3,033 (3,68), 3,041 (2,21), 3,520 (0,62), 3,539 (1,16), 3,550 (2,35), 3,569 (6,00), 3,589 (4,68), 3,604 (2,37), 3,618 (0,90), 3,636 (0,49), 3,685 (0,67), 3,718 (2,17), 3,755 (3,76), 3,788 (4,03), 3,817 (2,33), 3,851 (0,54), 3,876 (0,54), 3,894 (1,25), 3,902 (2,44), 3,919 (4,70), 3,934 (5,06), 3,953 (2,29), 3,960 (1,38), 3,979 (0,54), 4,105 (0,75), 4,135 (1,98), 4,147 (0,81), 4,163 (1,70), 4,178 (3,27), 4,204 (3,16), 4,236 (1,84), 4,267 (0,52), 4,984 (3,75), 4,997 (3,71), 5,048 (4,57), 5,062 (3,98),

5,074 (4,49), 5,089 (15,44), 5,117 (16,00), 5,158 (4,49), 7,561 (5,02), 7,573 (9,68), 7,586 (5,37), 8,568 (11,97), 8,580 (12,08).

Ejemplo 252

(5RS,7RS)–5–[(3,3–Difluoropirrolidin–1–il)carbonil]–2–{[3–fluoro–2–(trifluorometil)piridin–4–il]metil}–7–(trifluorometil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (enantiómero 2)



(5RS,7RS)–5–[(3,3–Difluoropirrolidin–1–il)carbonil]–2–{[3–fluoro–2–(trifluorometil)piridin–4–il]metil}–7–(trifluorometil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (diastereómero 2, racemato) se separó por HPLC preparativa quiral [preparación de la muestra: 75,8 mg disuelto en 3 ml de isopropanol en un baño de ultrasonido, luego se añadieron 3 ml de n–heptano; volumen de inyección: 0,8 ml; columna: Daicel Chiralpak® IA 5 µm, 250 x 20 mm; eluyente: n–heptano/isopropanol 50:50; tasa de flujo: 15 ml/min; temperatura 30 ºC; detección UV: 220 nm]. Después de la separación, se aislaron 11,4 mg de enantiómero 1, que se eluyó primero y 13,3 mg de enantiómero 2, que se eluyó más tarde.

Enantiómero 2:

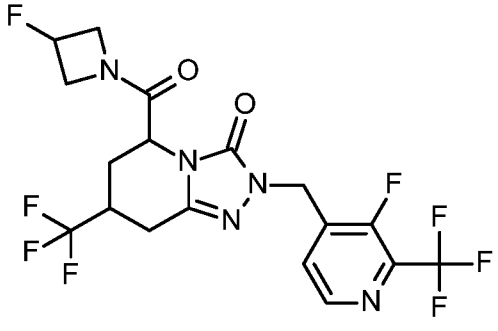
HPLC quiral analítica: R_t = 7,07 min, e.e. = 99% [columna: Daicel Chiralpak® IA 5 µm, 250 x 4,6 mm; eluyente: i–hexano/isopropanol 50:50; tasa de flujo: 1 ml/min; detección UV: 220 nm].

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,77 min; MS (ESIpos): m /z = 518 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (1,82), –0,008 (16,00), 0,008 (15,76), 0,146 (1,87), 1,260 (0,77), 2,165 (0,72), 2,180 (0,62), 2,205 (0,86), 2,252 (0,57), 2,281 (1,01), 2,296 (1,15), 2,322 (1,87), 2,327 (2,44), 2,332 (1,96), 2,366 (1,72), 2,397 (0,72), 2,409 (0,67), 2,426 (0,96), 2,444 (1,01), 2,523 (5,99), 2,665 (1,58), 2,670 (2,11), 2,674 (1,58), 2,701 (0,81), 2,710 (2,30), 2,731 (1,10), 2,739 (1,49), 2,770 (1,20), 2,778 (1,15), 2,928 (0,81), 2,993 (1,63), 3,033 (1,15), 3,550 (0,77), 3,569 (1,96), 3,588 (1,58), 3,604 (0,77), 3,717 (0,77), 3,756 (1,15), 3,787 (1,29), 3,818 (0,72), 3,903 (0,72), 3,919 (1,49), 3,935 (1,58), 3,951 (0,72), 4,135 (0,62), 4,178 (1,01), 4,204 (1,01), 4,983 (1,25), 4,996 (1,20), 5,047 (1,53), 5,061 (1,20), 5,074 (1,39), 5,089 (4,84), 5,116 (5,08), 5,158 (1,49), 7,560 (1,68), 7,573 (3,16), 7,586 (1,72), 8,568 (4,02), 8,580 (3,98).

Ejemplo 253

(5RS,7RS)–5–[(3–Fluoroazetidin–1–il)carbonil]–2–{[3–fluoro–2–(trifluorometil)piridin–4–il]metil}–7–(trifluorometil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (diastereómero 1, racemato)



Ácido (5RS,7RS)–2–{[3–Fluoro–2–(trifluorometil)piridin–4–il]metil}–3–oxo–7–(trifluorometil)–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (mezcla diastereomérica; 4 isómeros) (93,0 mg, 217 µmol) se cargó inicialmente en THF (2,0 ml) a temperatura ambiente. Posteriormente, HBTU (107 mg, 282 µmol) y N,N–

diisopropiletilamina (190 µl, 1,1 mmol) se añadieron. Después de agitar durante 15 min, clorhidrato de 3–fluoroazetidina (29,1 mg, 261 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se mezcló con agua y acetato de etilo y la fase orgánica se removió. La fase orgánica se lavó con solución acuosa al 10% de ácido cítrico y solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio y se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente (acetonitrilo/agua con 0,1% de ácido fórmico)). Después de la separación, se añadieron 6,7 mg (6% de la teoría) de diastereómero 1 (racemato), que se eluyó primero y 65,5 mg (62% de la teoría) de diastereómero 2 (racemato), que se eluyó más tarde.

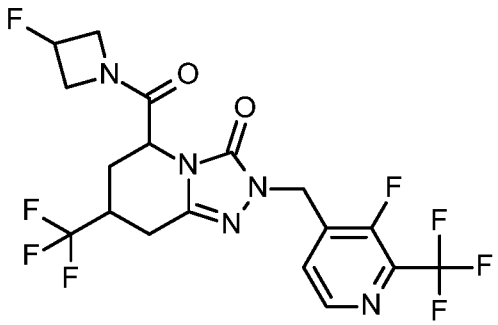
Diastereómero 1, racemato:

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,70 min; MS (ESIpos): m /z = 486 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,150 (1,81), –0,009 (15,15), 0,007 (16,00), 0,146 (1,64), 1,667 (0,62), 1,698 (1,81), 1,728 (2,83), 1,757 (2,04), 1,790 (0,79), 2,327 (2,83), 2,365 (2,54), 2,457 (2,09), 2,522 (8,37), 2,664 (1,87), 2,669 (2,49), 2,709 (2,94), 2,737 (2,37), 2,745 (2,49), 2,776 (2,77), 2,888 (3,11), 2,917 (1,70), 2,928 (1,87), 2,968 (0,62), 3,004 (1,36), 3,017 (1,36), 3,246 (0,51), 3,905 (0,62), 3,943 (1,07), 3,971 (1,36), 4,006 (1,02), 4,041 (0,79), 4,164 (0,73), 4,178 (0,62), 4,190 (0,62), 4,211 (0,79), 4,230 (0,96), 4,255 (0,96), 4,282 (0,73), 4,307 (0,73), 4,321 (0,51), 4,338 (0,62), 4,355 (0,85), 4,384 (1,30), 4,412 (1,24), 4,443 (1,58), 4,471 (3,39), 4,485 (3,00), 4,498 (2,88), 4,512 (2,54), 4,587 (0,57), 4,602 (0,73), 4,639 (1,13), 4,658 (1,24), 4,696 (0,62), 4,727 (0,68), 4,742 (0,51), 5,070 (9,78), 5,079 (10,06), 5,380 (1,24), 5,517 (1,24), 7,635 (3,45), 7,649 (6,05), 7,661 (3,39), 8,579 (5,82), 8,590 (5,48).

Ejemplo 254

(5RS,7RS)–5–[(3–Fluoroazetidin–1–il)carbonil]–2–{[3–fluoro–2–(trifluorometil)piridin–4–il]metil}–7–(trifluorometil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (diastereómero 2, racemato)



Ácido (5RS,7RS)–2–{[3–Fluoro–2–(trifluorometil)piridin–4–il]metil}–3–oxo–7–(trifluorometil)–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (mezcla diastereomérica; 4 isómeros) (93,0 mg, 217 µmol) se cargó inicialmente en THF (2,0 ml) a temperatura ambiente. Posteriormente, HBTU (107 mg, 282 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (190 µl, 1,1 mmol) se añadieron. Después de agitar durante 15 min, clorhidrato de 3–fluoroazetidina (29,1 mg, 261 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se mezcló con agua y acetato de etilo y la fase orgánica se removió. La fase orgánica se lavó con solución al 10% de ácido cítrico y solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio y se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente (acetonitrilo/agua con 0,1% de ácido fórmico)). Después de la separación, se aislaron 6,7 mg (6% de la teoría) de diastereómero 1 (racemato), que se eluyó primero y 65,5 mg (62% de la teoría) de diastereómero 2 (racemato), que se eluyó más tarde.

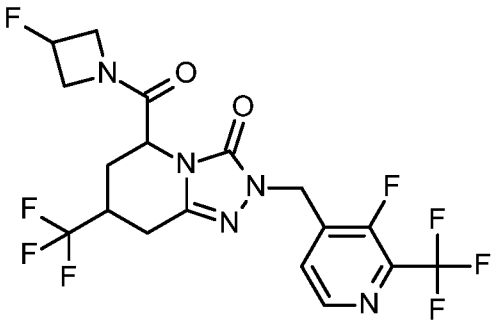
Diastereómero 2, racemato:

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,75 min; MS (ESIpos): m /z = 486 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (0,51), –0,008 (3,67), 0,008 (3,01), 1,030 (0,61), 1,045 (0,71), 2,073 (0,61), 2,137 (1,68), 2,156 (2,90), 2,173 (3,62), 2,187 (3,57), 2,203 (3,16), 2,219 (1,73), 2,240 (3,67), 2,273 (5,10), 2,308 (1,89), 2,328 (1,43), 2,366 (1,12), 2,524 (3,72), 2,679 (2,85), 2,709 (5,76), 2,718 (4,89), 2,748 (4,38), 2,989 (8,76), 3,027 (5,04), 3,036 (3,62), 3,970 (2,55), 4,001 (2,04), 4,031 (2,24), 4,213 (1,27), 4,241 (2,04), 4,270 (2,29), 4,286 (2,70), 4,335 (1,12), 4,403 (2,34), 4,428 (2,75), 4,463 (2,50), 4,490 (3,01), 4,626 (1,17), 4,644 (1,43), 4,671 (2,24), 4,683 (2,50), 4,698 (2,34), 4,710 (2,09), 4,722 (2,19), 4,770 (8,36), 4,785 (7,85), 5,052 (3,72), 5,093 (16,00), 5,110 (9,17), 5,121 (9,27), 5,151 (1,94), 5,163 (2,45), 5,362 (1,78), 5,408 (1,73), 5,505 (1,78), 5,551 (1,68), 7,567 (5,61), 7,579 (10,90), 7,592 (5,91), 8,568 (11,87), 8,580 (11,87).

Ejemplo 255

(5RS,7RS)–5–[(3–Fluoroazetidin–1–il)carbonil]–2–{[3–fluoro–2–(trifluorometil)piridin–4–il]metil}–7–(trifluorometil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (enantiómero 2)



(5RS,7RS)–5–[(3–Fluoroazetidin–1–il)carbonil]–2–{[3–fluoro–2–(trifluorometil)piridin–4–il]metil}–7–(trifluorometil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (diastereómero 2, racemato) se separó por HPLC preparativa quiral [preparación de la muestra: 65,5 mg disuelto en 3 ml de isopropanol, luego 1 ml de diclorometano y 2 ml de n–heptano added; volumen de inyección: 0,4 ml; columna: Daicel Chiralpak® IA 5 µm, 250 x 20 mm; eluyente: n–heptano/isopropanol 50:50; tasa de flujo: 15 ml/min; temperatura 30 ºC; detección UV: 220 nm]. Después de la separación, se aislaron 5,7 mg de enantiómero 1, que se eluyó primero y 5,4 mg de enantiómero 2, que se eluyó más tarde.

Enantiómero 2:

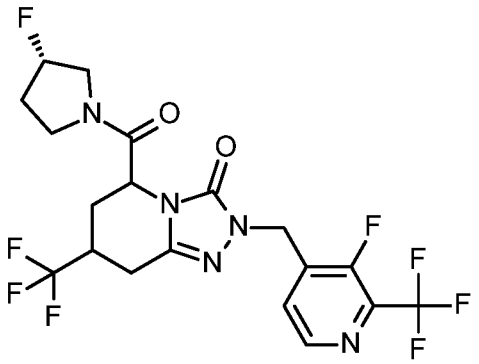
HPLC quiral analítica: R_t = 7,09 min, e.e. = 99% [columna: Daicel Chiralpak® IA 5 µm, 250 x 4,6 mm; eluyente: n–heptano/isopropanol 50:50; tasa de flujo: 1 ml/min; detección UV: 220 nm].

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,64 min; MS (ESIpos): m /z = 486 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,150 (1,04), –0,009 (16,00), 0,007 (7,79), 0,017 (0,39), 0,146 (1,01), 0,986 (0,27), 1,002 (0,30), 1,234 (0,42), 2,136 (0,27), 2,155 (0,44), 2,172 (0,54), 2,185 (0,54), 2,201 (0,52), 2,218 (0,32), 2,241 (0,62), 2,272 (0,74), 2,308 (0,30), 2,317 (0,30), 2,322 (0,49), 2,327 (0,57), 2,331 (0,44), 2,366 (0,59), 2,523 (3,72), 2,561 (0,27), 2,563 (0,27), 2,664 (0,57), 2,669 (0,76), 2,674 (0,71), 2,709 (1,26), 2,717 (0,71), 2,747 (0,64), 2,951 (0,44), 2,958 (0,47), 2,988 (1,28), 3,025 (0,74), 3,035 (0,52), 3,967 (0,37), 3,999 (0,32), 4,030 (0,32), 4,053 (0,25), 4,212 (0,25), 4,241 (0,30), 4,256 (0,37), 4,268 (0,37), 4,281 (0,42), 4,308 (0,27), 4,401 (0,35), 4,431 (0,47), 4,461 (0,42), 4,490 (0,42), 4,670 (0,37), 4,683 (0,39), 4,694 (0,42), 4,707 (0,37), 4,721 (0,35), 4,738 (0,27), 4,768 (1,21), 4,783 (1,08), 5,052 (0,54), 5,092 (2,29), 5,109 (1,38), 5,120 (1,33), 5,151 (0,32), 5,161 (0,37), 5,361 (0,27), 5,408 (0,25), 5,505 (0,30), 5,753 (1,97), 7,565 (0,89), 7,578 (1,53), 7,591 (0,84), 8,567 (1,73), 8,579 (1,65).

Ejemplo 256

(5RS,7RS)–5–{[(3S)–3–Fluoropirrolidin–1–il]carbonil}–2–{[3–fluoro–2–(trifluorometil)piridin–4–il]metil}–7–(trifluorometil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (mezcla diastereomérica 2; 2 isómeros)



Ácido (5RS,7RS)–2–{[3–Fluoro–2–(trifluorometil)piridin–4–il]metil}–3–oxo–7–(trifluorometil)–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (mezcla diastereomérica; 4 isómeros) (93,0 mg, 217 µmol) se cargó inicialmente en THF (2,0 ml) a temperatura ambiente. Posteriormente, HBTU (107 mg, 282 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (190 µl, 1,1 mmol) se añadieron. Después de agitar durante 15 min, clorhidrato de (3S)–3–fluoropirrolidina (32,7 mg, 261 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se mezcló con agua y acetato de etilo y la fase orgánica se removió. La fase orgánica

se lavó con solución acuosa al 10% de ácido cítrico y solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio y se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente (acetonitrilo/agua con 0,1% de ácido fórmico)). Después de la separación, se aislaron 8,8 mg (7% de la teoría) de mezcla diastereomérica 1 (2 isómeros), que se eluyó primero y 68,3 mg (63% de la teoría) de mezcla diastereomérica 2 (2 isómeros), que se eluyó más tarde.

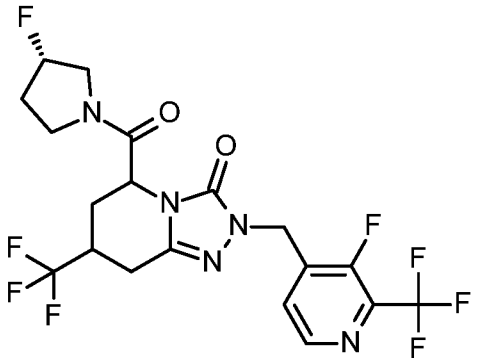
Mezcla diastereomérica 2, 2 isómeros:

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,76 min; MS (ESIpos): m /z = 500 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (0,68), –0,008 (5,73), 0,008 (6,83), 0,146 (0,68), 2,000 (0,94), 2,117 (2,71), 2,149 (4,64), 2,167 (4,38), 2,183 (4,43), 2,213 (4,27), 2,224 (6,57), 2,234 (6,88), 2,245 (8,96), 2,282 (4,59), 2,323 (2,24), 2,328 (2,87), 2,333 (2,76), 2,366 (2,29), 2,523 (7,35), 2,670 (2,35), 2,675 (1,77), 2,700 (2,55), 2,710 (4,59), 2,730 (3,65), 2,738 (6,41), 2,749 (4,07), 2,768 (3,96), 2,778 (4,48), 2,927 (2,97), 2,995 (7,71), 3,033 (5,00), 3,163 (14,80), 3,173 (14,85), 3,360 (8,08), 3,378 (5,73), 3,388 (4,07), 3,406 (3,75), 3,436 (2,14), 3,446 (2,03), 3,508 (1,41), 3,527 (1,93), 3,572 (3,07), 3,596 (2,55), 3,621 (4,74), 3,643 (6,41), 3,662 (3,44), 3,671 (5,32), 3,687 (3,18), 3,696 (3,07), 3,713 (1,30), 3,736 (1,30), 3,763 (1,72), 3,794 (2,14), 3,832 (1,62), 3,853 (3,70), 3,891 (2,24), 3,928 (1,30), 3,963 (2,14), 3,990 (4,38), 4,023 (1,88), 4,087 (4,38), 4,938 (2,29), 4,950 (2,35), 4,986 (3,23), 4,999 (3,13), 5,045 (5,16), 5,087 (11,41), 5,095 (14,85), 5,117 (15,84), 5,159 (4,12), 5,269 (3,13), 5,358 (1,77), 5,402 (3,75), 5,489 (1,72), 5,524 (1,41), 7,562 (5,73), 7,574 (10,32), 7,587 (5,37), 8,136 (13,29), 8,568 (16,00), 8,580 (16,00).

Ejemplo 257

(5RS,7RS)–5–{[(3S)–3–Fluoropirrolidin–1–il]carbonil}–2–{[3–fluoro–2–(trifluorometil)piridin–4–il]metil}–7–(trifluorometil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (isómero 1)



(5RS,7RS)–5–{[(3S)–3–Fluoropirrolidin–1–il]carbonil}–2–{[3–fluoro–2–(trifluorometil)piridin–4–il]metil}–7–(trifluorometil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (mezcla diastereomérica 2; 2 isómeros) se separó por HPLC preparativa quiral [preparación de la muestra: 68,3 mg disuelto en 3 ml de acetonitrilo y 2 ml de etanol (warm); volumen de inyección: 0,25 ml; columna: Daicel Chiralpak® IB 5 µm, 250 x 20 mm; eluyente: n–heptano/isopropanol 50:50; tasa de flujo: 15 ml/min; temperatura 25 ºC; detección UV: 210 nm]. Después de la separación, se aislaron 30,7 mg de isómero 1, que se eluyó primero y 27,2 mg de isómero 2, que se eluyó más tarde.

Isómero 1:

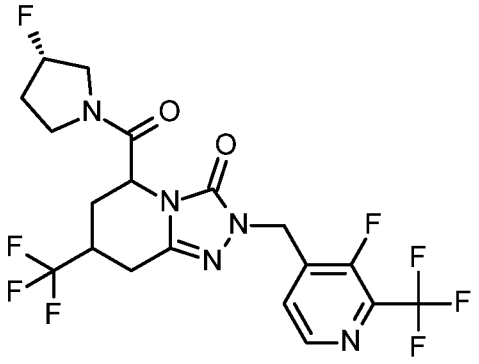
HPLC quiral analítica: R_t = 2,17 min, d. e. = 99% [columna: Daicel Chiraltek® IB 3 µm, 50 x 4,6 mm; eluyente: i–hexano/etanol 50:50; tasa de flujo: 1 ml/min; detección UV: 220 nm].

LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,89 min; MS (ESIpos): m /z = 500 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (1,69), –0,008 (15,64), 0,008 (16,00), 0,145 (1,87), 1,235 (1,60), 2,189 (4,18), 2,207 (3,56), 2,243 (4,62), 2,302 (5,60), 2,327 (3,82), 2,332 (3,91), 2,366 (3,56), 2,523 (11,82), 2,669 (4,00), 2,696 (2,93), 2,710 (5,69), 2,724 (4,00), 2,736 (5,24), 2,749 (3,11), 2,765 (4,18), 2,779 (2,84), 2,994 (8,18), 3,032 (4,80), 3,045 (3,64), 3,330 (4,98), 3,350 (2,67), 3,359 (3,38), 3,378 (2,76), 3,406 (2,76), 3,445 (2,22), 3,507 (1,69), 3,534 (2,31), 3,543 (2,13), 3,621 (2,22), 3,640 (4,98), 3,670 (5,96), 3,686 (3,47), 3,696 (4,62), 3,735 (2,13), 3,802 (1,69), 3,832 (2,40), 3,855 (4,80), 3,929 (1,96), 3,962 (1,60), 3,988 (2,31), 4,938 (3,47), 4,950 (3,56), 4,985 (5,16), 4,999 (4,98), 5,042 (4,00), 5,086 (13,60), 5,118 (11,82), 5,159 (3,73), 5,270 (3,29), 5,400 (4,18), 5,523 (2,31), 7,561 (4,89), 7,573 (9,87), 7,587 (5,42), 8,568 (13,42), 8,580 (13,60).

Ejemplo 258

(5RS,7RS)–5–{[(3S)–3–Fluoropirrolidin–1–il]carbonil}–2–{[3–fluoro–2–(trifluorometil)piridin–4–il]metil}–7–(trifluorometil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (isómero 2)



(5RS,7RS)–5–{[(3S)–3–Fluoropirrolidin–1–il]carbonil}–2–{[3–fluoro–2–(trifluorometil)piridin–4–il]metil}–7–(trifluorometil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (mezcla diastereomérica 2; 2 isómeros) se separó por HPLC preparativa quiral [preparación de la muestra: 68,3 mg disuelto en 3 ml de acetonitrilo y 2 ml de etanol (warm); volumen de inyección: 0,25 ml; columna: Daicel Chiralpak® IB 5 µm, 250 x 20 mm; eluyente: n–heptano/isopropanol 50:50; tasa de flujo: 15 ml/min; temperatura 25 ºC; detección UV: 210 nm]. Después de la separación, se aislaron 30,7 mg de isómero 1, que se eluyó primero y 27,2 mg de isómero 2, que se eluyó más tarde.

Isómero 2:

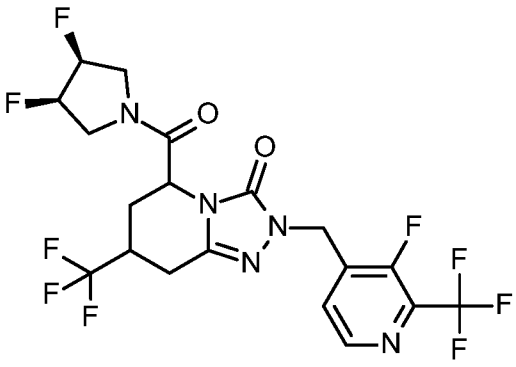
HPLC quiral analítica: R_t = 3,68 min, d. e. = 97,8% [columna: Daicel Chiraltek® IB 3 µm, 50 x 4,6 mm; eluyente: i–hexano/etanol 50:50; tasa de flujo: 1 ml/min; detección UV: 220 nm].

LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,89 min; MS (ESIpos): m /z = 500 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (1,67), –0,008 (14,33), 0,008 (12,71), 0,146 (1,67), 1,234 (1,12), 2,148 (3,10), 2,168 (3,16), 2,179 (2,17), 2,197 (2,17), 2,223 (4,71), 2,233 (5,33), 2,244 (6,88), 2,281 (2,91), 2,323 (2,23), 2,327 (2,98), 2,332 (2,29), 2,366 (2,36), 2,523 (8,06), 2,665 (2,05), 2,670 (2,91), 2,674 (2,17), 2,700 (2,11), 2,710 (4,03), 2,730 (2,73), 2,738 (4,22), 2,749 (2,42), 2,770 (3,22), 2,778 (3,10), 2,910 (1,98), 2,987 (4,65), 3,025 (3,41), 3,037 (2,85), 3,361 (2,36), 3,379 (2,29), 3,408 (1,18), 3,518 (1,67), 3,571 (3,16), 3,595 (2,79), 3,620 (3,72), 3,642 (3,72), 3,661 (2,05), 3,764 (1,12), 3,795 (1,24), 3,884 (1,43), 3,965 (1,61), 3,992 (3,60), 4,013 (1,43), 4,053 (1,80), 4,087 (1,24), 5,053 (4,40), 5,095 (16,00), 5,114 (10,67), 5,159 (1,98), 5,275 (2,05), 5,359 (1,98), 5,407 (1,86), 5,490 (1,86), 7,556 (2,67), 7,569 (5,33), 7,576 (5,52), 7,588 (2,79), 8,569 (9,92), 8,581 (9,67).

Ejemplo 259

(5RS,7RS)–5–{[(3R,4S)–3,4–Difluoropirrolidin–1–il]carbonil}–2–{[3–fluoro–2–(trifluorometil)piridin–4–il]metil}–7–(trifluorometil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (diastereómero 1, racemato)



(5RS,7RS)–2–{[3–Fluoro–2–(trifluorometil)piridin–4–il]metil}–3–oxo–7–(trifluorometil)–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (mezcla diastereomérica; 4 isómeros) (93,0 mg, 217 µmol) se cargó inicialmente en THF (2,0 ml) a temperatura ambiente. Posteriormente, HBTU (107 mg, 282 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (190 µl, 1,1 mmol) se añadieron. Después de agitar durante 15 min, clorhidrato de (3R,4S)–3,4–difluoropirrolidina (37,4 mg, 261 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se mezcló con agua y acetato de etilo y la fase orgánica se removió. La fase orgánica se lavó con solución al 10% de ácido cítrico y solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio y se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente (acetonitrilo/agua con 0,1% de ácido fórmico)). Después de la separación, se aislaron

8,5 mg (8% de la teoría) de diastereómero 1 (racemato), que se eluyó primero y 72 mg (64% de la teoría) de diastereómero 2 (racemato), que se eluyó más tarde.

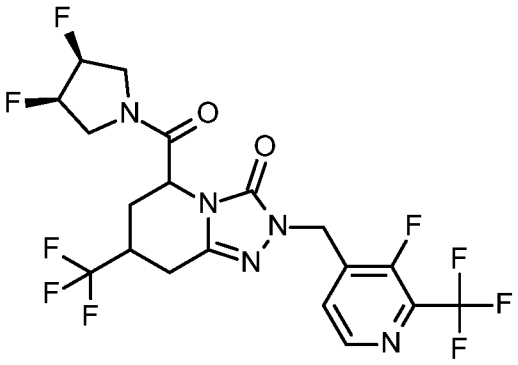
Diastereómero 1, racemato:

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,75 min; MS (ESIpos): m /z = 518 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,150 (2,18), –0,009 (16,00), 0,007 (13,45), 0,145 (2,18), 1,652 (1,09), 1,682 (1,09), 1,713 (1,09), 1,747 (1,09), 2,322 (4,36), 2,327 (6,18), 2,331 (4,36), 2,365 (4,00), 2,412 (1,09), 2,444 (1,82), 2,450 (1,82), 2,523 (14,18), 2,558 (3,27), 2,560 (1,82), 2,564 (2,18), 2,566 (1,82), 2,571 (1,45), 2,576 (1,82), 2,581 (1,45), 2,585 (1,45), 2,592 (1,45), 2,596 (1,45), 2,664 (4,73), 2,669 (5,82), 2,673 (4,00), 2,689 (3,27), 2,709 (4,36), 2,737 (1,82), 2,776 (2,18), 2,906 (2,18), 2,947 (1,45), 2,989 (1,45), 3,024 (1,45), 3,180 (0,73), 3,189 (0,73), 3,201 (1,09), 3,218 (1,82), 3,223 (1,45), 3,234 (1,82), 3,246 (2,55), 3,251 (2,18), 3,358 (0,73), 3,520 (0,73), 3,565 (1,09), 3,639 (0,73), 3,699 (0,73), 3,730 (0,73), 3,788 (1,09), 3,802 (0,73), 3,823 (0,73), 4,139 (1,09), 4,744 (1,45), 4,757 (1,45), 4,764 (1,09), 4,772 (1,45), 5,070 (8,00), 5,249 (0,73), 5,256 (0,73), 5,361 (0,73), 5,394 (1,09), 5,450 (0,73), 5,470 (0,73), 5,753 (13,09), 7,623 (1,82), 7,637 (4,00), 7,650 (2,18), 8,578 (3,64), 8,589 (3,27).

Ejemplo 260

(5RS,7RS)–5–{[(3R,4S)–3,4–Difluoropirrolidin–1–il]carbonil}–2–{[3–fluoro–2–(trifluorometil)piridin–4–il]metil}–7–(trifluorometil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (diastereómero 2, racemato)



Ácido (5RS,7RS)–2–{[3–Fluoro–2–(trifluorometil)piridin–4–il]metil}–3–oxo–7–(trifluorometil)–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (mezcla diastereomérica; 4 isómeros) (93,0 mg, 217 µmol) se cargó inicialmente en THF (2,0 ml) a temperatura ambiente. Posteriormente, HBTU (107 mg, 282 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (190 µl, 1,1 mmol) se añadieron. Después de agitar durante 15 min, clorhidrato de (3R,4S)–3,4–difluoropirrolidina (37,4 mg, 261 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se mezcló con agua y acetato de etilo y la fase orgánica se removió. La fase orgánica se lavó con solución acuosa al 10% de ácido cítrico y solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio y se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente (acetonitrilo/agua con 0,1% de ácido fórmico)). Después de la separación, se aislaron 8,5 mg (8% de la teoría) de diastereómero 1 (racemato), que se eluyó primero y 72 mg (64% de la teoría) de diastereómero 2 (racemato), que se eluyó más tarde.

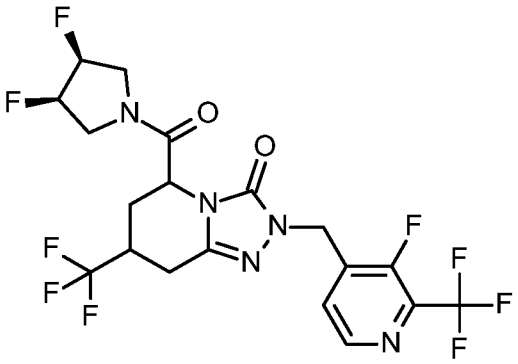
Diastereómero 2, racemato:

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,81 min; MS (ESIpos): m /z = 518 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (0,52), –0,008 (6,19), 0,008 (4,22), 0,146 (0,52), 2,137 (1,22), 2,154 (1,44), 2,173 (2,56), 2,189 (2,30), 2,204 (2,67), 2,220 (5,11), 2,230 (4,56), 2,238 (4,56), 2,294 (3,59), 2,328 (3,52), 2,366 (1,59), 2,519 (9,30), 2,524 (8,48), 2,665 (1,37), 2,670 (1,78), 2,675 (1,41), 2,700 (2,89), 2,711 (3,30), 2,729 (3,85), 2,740 (5,56), 2,751 (2,78), 2,769 (4,56), 2,780 (3,37), 2,898 (2,70), 2,986 (6,33), 2,997 (4,70), 3,025 (4,78), 3,036 (3,78), 3,168 (16,00), 3,493 (2,07), 3,502 (3,11), 3,526 (2,63), 3,536 (4,07), 3,545 (3,41), 3,556 (2,52), 3,566 (1,93), 3,588 (2,93), 3,599 (2,07), 3,650 (2,04), 3,665 (1,93), 3,684 (1,70), 3,697 (1,93), 3,707 (3,44), 3,720 (3,26), 3,740 (2,70), 3,754 (2,30), 3,767 (1,56), 3,780 (1,59), 3,801 (1,22), 3,814 (1,22), 3,843 (1,81), 3,871 (2,85), 3,884 (2,52), 3,891 (2,78), 4,046 (1,89), 4,060 (2,70), 4,074 (2,41), 4,091 (3,07), 4,108 (2,52), 4,122 (1,67), 4,136 (1,63), 4,150 (1,26), 4,166 (1,44), 4,180 (1,37), 4,195 (2,37), 4,210 (1,52), 4,224 (1,22), 4,238 (1,19), 5,023 (6,78), 5,034 (8,93), 5,045 (5,93), 5,087 (11,19), 5,110 (8,48), 5,120 (9,63), 5,151 (1,78), 5,161 (3,00), 5,260 (1,96), 5,270 (2,15), 5,285 (2,07), 5,296 (2,07), 5,329 (1,67), 5,337 (1,74), 5,350 (1,81), 5,384 (2,52), 5,407 (2,04), 5,417 (2,19), 5,430 (2,11), 5,440 (1,37), 5,457 (1,74), 5,471 (1,67), 5,479 (1,70), 5,491 (1,85), 7,554 (3,15), 7,566 (6,74), 7,576 (7,70), 7,588 (3,63), 8,167 (0,89), 8,569 (11,81), 8,581 (11,26).

Ejemplo 261

(5RS,7RS)–5–{[(3R,4S)–3,4–Difluoropirrolidin–1–il]carbonil}–2–{[3–fluoro–2–(trifluorometil)piridin–4–il]metil}–7–(trifluorometil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (enantiómero 1)



(5RS,7RS)–5–{[(3R,4S)–3,4–Difluoropirrolidin–1–il]carbonil}–2–{[3–fluoro–2–(trifluorometil)piridin–4–il]metil}–7–(trifluorometil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (diastereómero 2, racemato) se separó por HPLC preparativa quiral [preparación de la muestra: 72,2 mg disuelto en 3 ml de acetonitrilo y 2 ml de etanol (warm); volumen de inyección: 0,25 ml; columna: Daicel Chiralpak® IB 5 µm, 250 x 20 mm; eluyente: n–heptano/etanol 50:50; tasa de flujo: 15 ml/min; temperatura 25 ºC; detección UV: 210 nm]. Después de la separación, se aislaron 31,3 mg de enantiómero 1, que se eluyó primero y 31,2 mg de enantiómero 2, que se eluyó más tarde.

Enantiómero 1:

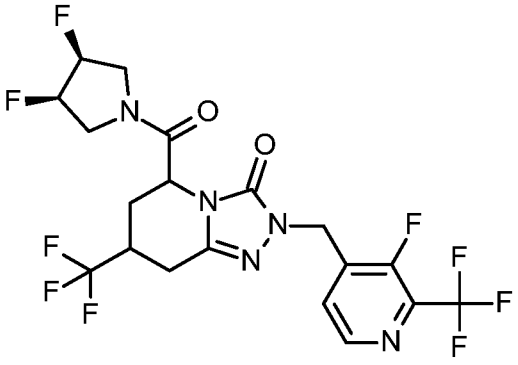
HPLC quiral analítica: R_t = 2,08 min, e.e. = 99% [columna: Daicel Chiraltek® IB, 3 µm, 50 x 4,6 mm; eluyente: i–hexano/etanol 50:50; flujo: 1 ml/min; detección UV: 220 nm].

LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,90 min; MS (ESIpos): m /z = 518 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (1,73), –0,008 (16,00), 0,008 (12,80), 0,146 (1,73), 0,852 (0,61), 1,234 (1,30), 2,138 (0,78), 2,153 (0,78), 2,173 (1,56), 2,185 (1,38), 2,204 (1,47), 2,219 (3,03), 2,229 (2,94), 2,238 (2,94), 2,291 (2,42), 2,327 (3,29), 2,366 (2,68), 2,523 (6,66), 2,665 (1,73), 2,670 (2,25), 2,674 (1,64), 2,699 (1,82), 2,710 (3,89), 2,729 (2,42), 2,740 (3,63), 2,752 (1,64), 2,769 (3,03), 2,781 (2,25), 2,898 (1,64), 2,986 (3,98), 2,997 (2,85), 3,025 (3,03), 3,037 (2,51), 3,502 (1,56), 3,535 (2,25), 3,545 (1,99), 3,587 (1,73), 3,650 (1,30), 3,663 (1,12), 3,682 (0,86), 3,707 (2,08), 3,719 (1,99), 3,740 (1,64), 3,753 (1,38), 3,780 (0,86), 3,814 (0,69), 3,872 (1,73), 3,891 (1,64), 4,046 (0,95), 4,059 (1,30), 4,090 (1,30), 4,108 (1,21), 4,137 (0,86), 4,195 (1,47), 4,210 (0,86), 4,224 (0,78), 4,239 (0,69), 5,022 (4,15), 5,034 (5,62), 5,045 (3,72), 5,087 (7,18), 5,110 (5,36), 5,120 (6,49), 5,152 (1,04), 5,161 (1,99), 5,270 (1,47), 5,297 (1,30), 5,329 (0,95), 5,351 (1,04), 5,383 (1,47), 5,417 (1,30), 5,429 (1,30), 5,440 (0,78), 5,470 (1,04), 7,554 (1,73), 7,566 (4,06), 7,576 (4,93), 7,589 (2,25), 8,569 (7,26), 8,581 (7,26).

Ejemplo 262

(5RS,7RS)–5–{[(3R,4S)–3,4–Difluoropirrolidin–1–il]carbonil}–2–{[3–fluoro–2–(trifluorometil)piridin–4–il]metil}–7–(trifluorometil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (enantiómero 2)



(5RS,7RS)–5–{[(3R,4S)–3,4–Difluoropirrolidin–1–il]carbonil}–2–{[3–fluoro–2–(trifluorometil)piridin–4–il]metil}–7–(trifluorometil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (diastereómero 2, racemato) se separó por HPLC preparativa quiral [preparación de la muestra: 72,2 mg disuelto en 3 ml de acetonitrilo y 2 ml de etanol (warm); volumen de inyección: 0,25 ml; columna: Daicel Chiralpak® IB 5 µm, 250 x 20 mm; eluyente: n–heptano/etanol 50:50;

tasa de flujo: 15 ml/min; temperatura 25 ºC; detección UV: 210 nm]. Después de la separación, se aislaron 31,3 mg de enantiómero 1, que se eluyó primero y 31,2 mg de enantiómero 2, que se eluyó más tarde.

Enantiómero 2:

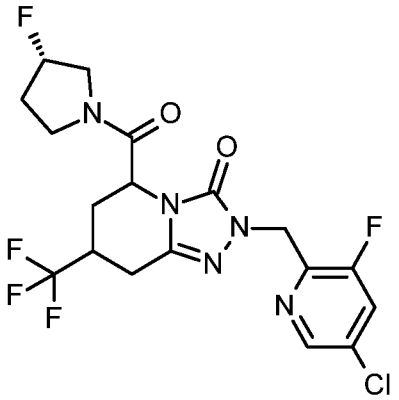
HPLC quiral analítica: R_t = 4,11 min, e.e. = 99% [columna: Daicel Chiraltek® IB 3 µm, 50 x 4,6 mm; eluyente: i–hexano/etanol 50:50; tasa de flujo: 1 ml/min; detección UV: 220 nm].

LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,90 min; MS (ESIpos): m /z = 518 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (1,71), 0,008 (15,86), 0,147 (1,71), 0,853 (0,96), 1,234 (2,39), 2,138 (1,78), 2,153 (1,78), 2,173 (3,49), 2,189 (3,21), 2,204 (3,42), 2,221 (6,97), 2,229 (6,63), 2,239 (6,50), 2,293 (5,40), 2,327 (5,40), 2,366 (2,80), 2,519 (10,60), 2,523 (8,27), 2,670 (2,53), 2,700 (3,56), 2,711 (4,79), 2,730 (5,06), 2,741 (7,52), 2,751 (3,76), 2,769 (6,02), 2,781 (4,51), 2,915 (3,42), 2,986 (8,62), 2,997 (6,22), 3,026 (6,56), 3,038 (5,20), 3,502 (3,28), 3,526 (2,67), 3,536 (4,85), 3,546 (4,03), 3,556 (3,01), 3,590 (3,69), 3,650 (2,53), 3,664 (2,46), 3,684 (1,98), 3,707 (4,51), 3,720 (4,44), 3,740 (3,35), 3,753 (3,01), 3,767 (1,98), 3,780 (1,85), 3,802 (1,37), 3,814 (1,44), 3,870 (3,69), 3,892 (3,56), 4,048 (1,85), 4,061 (2,67), 4,075 (1,71), 4,091 (3,01), 4,109 (2,53), 4,122 (1,71), 4,137 (1,78), 4,151 (1,50), 4,166 (1,71), 4,180 (1,64), 4,195 (3,08), 4,210 (1,98), 4,223 (1,50), 4,239 (1,57), 5,023 (9,23), 5,035 (12,51), 5,045 (8,41), 5,087 (15,52), 5,110 (11,56), 5,120 (13,81), 5,152 (2,39), 5,161 (4,31), 5,261 (2,60), 5,271 (2,94), 5,298 (2,87), 5,329 (2,12), 5,350 (2,39), 5,384 (3,35), 5,408 (2,67), 5,418 (2,94), 5,430 (2,80), 5,441 (1,71), 5,457 (2,19), 5,480 (2,26), 5,492 (2,32), 7,555 (3,83), 7,566 (9,37), 7,577 (10,87), 7,589 (5,20), 8,569 (16,00), 8,581 (15,93).

Ejemplo 263

(5RS,7RS)–2–[(5–cloro–3–fluoropiridin–3–il)metil]–5–{[(3S)–3–fluoropirrolidin–1–il]carbonil}–7–(trifluorometil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (mezcla diastereomérica 1; 2 isómeros)



Ácido (5RS,7RS)–2–[(5–cloro–3–fluoropiridin–3–il)metil]–3–oxo–7–(trifluorometil)–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (mezcla diastereomérica; 4 isómeros) (55,0 mg, 139 µmol) se cargó inicialmente en THF (2,0 ml) a temperatura ambiente. Posteriormente, HBTU (68,7 mg, 181 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (120 µl, 700 µmol) se añadieron. Después de agitar durante 5 min, clorhidrato de (3S)–3–fluoropirrolidina (21,0 mg, 167 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se mezcló con agua y acetato de etilo y la fase orgánica se removió. La fase orgánica se lavó con solución acuosa al 10% de ácido cítrico y solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio y se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente (acetonitrilo/agua con 0,1% de ácido fórmico)). Después de la separación, se aislaron 10,5 mg (16% de la teoría) de mezcla diastereomérica 1 (2 isómeros), que se eluyó primero y 37 mg (51% de la teoría) de mezcla diastereomérica 2 (2 isómeros), que se eluyó más tarde.

Mezcla diastereomérica 1, 2 isómeros:

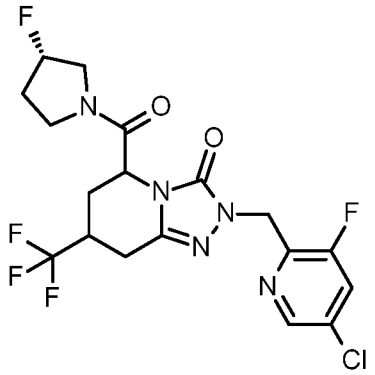
LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 1,06 min; MS (ESIpos): m /z = 466 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (1,70), –0,033 (0,53), –0,022 (0,95), –0,008 (14,62), 0,008 (16,00), 0,019 (0,95), 0,024 (0,53), 0,026 (0,42), 0,146 (1,70), 1,653 (0,42), 1,682 (0,53), 1,713 (0,53), 1,739 (0,53), 2,097 (0,32), 2,109 (0,32), 2,131 (0,32), 2,212 (0,32), 2,231 (0,32), 2,257 (0,32), 2,323 (1,70), 2,327 (2,33), 2,332 (1,80), 2,366 (1,91), 2,460 (0,32), 2,523 (7,31), 2,559 (2,44), 2,574 (1,27), 2,581 (0,85), 2,586 (0,74), 2,598 (0,74), 2,604 (0,53), 2,637 (0,95), 2,665 (2,44), 2,670 (3,60), 2,674 (2,75), 2,710 (3,18), 2,760 (0,21), 2,862 (1,06), 2,898 (0,74), 2,987 (0,42), 3,011 (0,42), 3,359 (1,59), 3,435 (0,74), 3,468 (0,53), 3,499 (0,64), 3,534 (0,42), 3,554 (0,53), 3,588 (0,53), 3,619 (0,64), 3,636 (0,64), 3,657 (0,64), 3,674 (0,74), 3,703 (0,53), 3,721 (0,42), 3,743 (0,32), 3,787 (0,32), 3,795 (0,32), 3,826 (0,42), 3,859 (0,53), 3,887 (0,42), 3,931 (0,64), 3,957 (0,74), 3,986 (0,42), 4,677 (0,32), 4,690

(0,42), 4,704 (0,32), 4,716 (0,42), 4,731 (0,42), 4,742 (0,42), 4,755 (0,42), 4,767 (0,42), 4,781 (0,32), 4,798 (0,42), 4,812 (0,32), 4,825 (0,32), 4,971 (4,77), 5,284 (0,32), 5,354 (0,32), 5,396 (0,53), 5,417 (0,32), 5,481 (0,32), 5,524 (0,32), 8,104 (1,17), 8,109 (1,27), 8,129 (1,17), 8,133 (1,27), 8,489 (1,70).

Ejemplo 264

(5RS,7RS)–2–[(5–cloro–3–fluoropiridin–3–il)metil]–5–{[(3S)–3–fluoropirrolidin–1–il]carbonil}–7–(trifluorometil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (mezcla diastereomérica 2; 2 isómeros)



Ácido (5RS,7RS)–2–[(5–cloro–3–fluoropiridin–3–il)metil]–3–oxo–7–(trifluorometil)–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (mezcla diastereomérica; 4 isómeros) (55,0 mg, 139 µmol) se cargó inicialmente en THF (2,0 ml) a temperatura ambiente. Posteriormente, HBTU (68,7 mg, 181 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (120 µl, 700 µmol) se añadieron. Después de agitar durante 5 min, clorhidrato de (3S)–3–fluoropirrolidina (21,0 mg, 167 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se mezcló con agua y acetato de etilo y la fase orgánica se removió. La fase orgánica se lavó con solución acuosa al 10% de ácido cítrico y solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio y se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente (acetonitrilo/agua con 0,1% de ácido fórmico)). Después de la separación, se aislaron 10,5 mg (16% de la teoría) de mezcla diastereomérica 1 (2 isómeros), que se eluyó primero y 37 mg (51% de la teoría) de mezcla diastereomérica 2 (2 isómeros), que se eluyó más tarde.

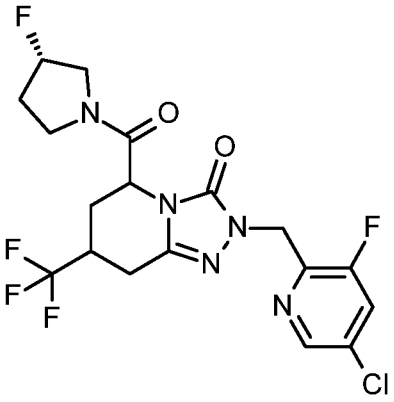
Mezcla diastereomérica 2, 2 isómeros:

LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 1,10 min; MS (ESIpos): m /z = 466 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –1,950 (1,23), –1,643 (1,23), –1,565 (0,92), –1,154 (1,23), –0,149 (5,54), –0,039 (1,85), 0,146 (5,23), 1,883 (1,23), 1,954 (1,23), 1,989 (1,54), 1,999 (1,54), 2,039 (1,23), 2,120 (4,31), 2,149 (7,38), 2,186 (6,77), 2,199 (6,46), 2,216 (6,15), 2,268 (5,54), 2,297 (3,69), 2,327 (10,46), 2,367 (6,15), 2,413 (1,54), 2,610 (2,15), 2,635 (3,38), 2,670 (15,38), 2,710 (10,15), 2,801 (1,23), 2,815 (1,23), 2,883 (1,54), 2,948 (9,85), 2,982 (7,08), 3,025 (1,23), 3,084 (1,23), 3,119 (1,23), 3,204 (1,54), 3,361 (5,85), 3,388 (3,38), 3,426 (2,46), 3,474 (1,54), 3,499 (1,85), 3,510 (2,15), 3,524 (1,85), 3,534 (2,15), 3,567 (4,00), 3,597 (4,00), 3,605 (3,08), 3,628 (4,92), 3,668 (4,62), 3,691 (4,00), 3,726 (1,85), 3,762 (1,23), 3,790 (2,46), 3,798 (1,85), 3,820 (2,46), 3,843 (3,08), 3,865 (2,15), 3,887 (2,15), 3,919 (1,85), 3,976 (2,77), 3,996 (3,08), 4,019 (2,77), 4,049 (1,85), 4,076 (1,54), 4,904 (2,46), 4,931 (5,85), 4,970 (16,00), 4,995 (3,69), 5,017 (9,54), 5,056 (6,15), 5,265 (3,08), 5,303 (1,23), 5,355 (2,15), 5,398 (3,69), 5,490 (2,46), 5,522 (1,54), 7,947 (0,92), 8,103 (10,15), 8,107 (10,77), 8,127 (9,85), 8,131 (10,77), 8,201 (1,23), 8,214 (1,54), 8,483 (15,08), 8,698 (0,92), 8,965 (1,23), 10,344 (1,23), 11,406 (0,92), 12,388 (1,23), 12,839 (0,92), 12,989 (1,23), 13,493 (1,23), 15,243 (0,92), 16,225 (0,92).

Ejemplo 265

(5RS,7RS)–2–[(5–cloro–3–fluoropiridin–3–il)metil]–5–{[(3S)–3–fluoropirrolidin–1–il]carbonil}–7–(trifluorometil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (isómero 2)



(5RS,7RS)–2–[(5–cloro–3–fluoropiridin–3–il)metil]–5–{[(3S)–3–fluoropirrolidin–1–il]carbonil}–7–(trifluorometil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (mezcla diastereomérica 2, 2 isómeros) se separó por HPLC preparativa quiral [preparación de la muestra: 37 mg disuelto en 2 ml de n–heptano y 2 ml de etanol; volumen de inyección: 0,9 ml; columna: Daicel Chiralpak® IC 5 µm, 250 x 20 mm; eluyente: n–heptano/etanol 50:50; tasa de flujo: 15 ml/min; temperatura 50 ºC; detección UV: 220 nm]. Después de la separación, se aislaron 14,3 mg de isómero 1, que se eluyó primero y 15,1 mg de isómero 2, que se eluyó más tarde.

Isómero 2:

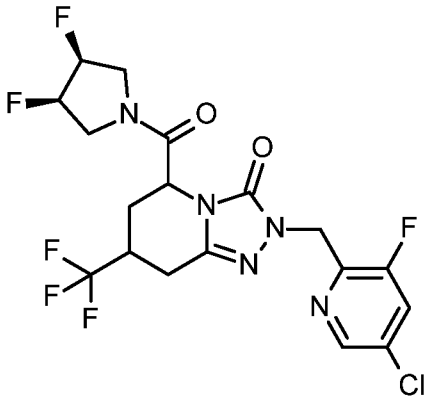
HPLC quiral analítica: R_t = 6,52 min, d. e. = 99% [columna: Daicel Chiralpak® IC 5 µm, 250 x 4,6 mm; eluyente: i–hexano/etanol 50:50; tasa de flujo: 1 ml/min; detección UV: 220 nm].

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,49 min; MS (ESIpos): m /z = 466 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (1,56), –0,008 (16,00), 0,008 (15,94), 0,146 (1,50), 1,235 (0,88), 1,971 (0,50), 2,115 (1,50), 2,151 (2,88), 2,185 (2,25), 2,200 (2,12), 2,216 (1,94), 2,231 (1,94), 2,267 (3,25), 2,296 (2,00), 2,327 (2,37), 2,366 (0,69), 2,669 (3,75), 2,678 (3,44), 2,692 (1,62), 2,710 (2,25), 2,948 (4,63), 2,982 (3,75), 3,362 (1,75), 3,390 (1,62), 3,426 (1,25), 3,497 (0,81), 3,523 (1,19), 3,648 (1,81), 3,667 (2,63), 3,692 (2,94), 3,721 (1,25), 3,784 (0,69), 3,818 (1,75), 3,845 (2,25), 3,868 (1,25), 3,916 (1,37), 3,952 (0,75), 3,976 (1,19), 4,009 (0,69), 4,906 (1,75), 4,922 (3,25), 4,966 (8,44), 5,021 (4,12), 5,060 (1,88), 5,266 (1,56), 5,394 (2,37), 5,525 (1,12), 8,102 (4,75), 8,107 (4,81), 8,126 (4,81), 8,131 (4,94), 8,483 (6,12).

Ejemplo 266

(5RS,7RS)–2–[(5–cloro–3–fluoropiridin–3–il)metil]–5–{[(3R,4S)–3,4–difluoropirrolidin–1–il]carbonil}–7–(trifluorometil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (diastereómero 2, racemato)



Ácido (5RS,7RS)–2–[(5–cloro–3–fluoropiridin–3–il)metil]–3–oxo–7–(trifluorometil)–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (mezcla diastereomérica; 4 isómeros) (55,0 mg, 139 µmol) se cargó inicialmente en THF (2,0 ml) a temperatura ambiente. Posteriormente, HBTU (68,7 mg, 181 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (120 µl, 700 µmol) se añadieron. Después de agitar durante 5 min, clorhidrato de (3R,4S)–3,4–difluoropirrolidina (24,0 mg, 167 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se mezcló con agua y acetato de etilo y la fase orgánica se removió. La fase orgánica se lavó con solución acuosa al 10% de ácido cítrico y solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio y se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10

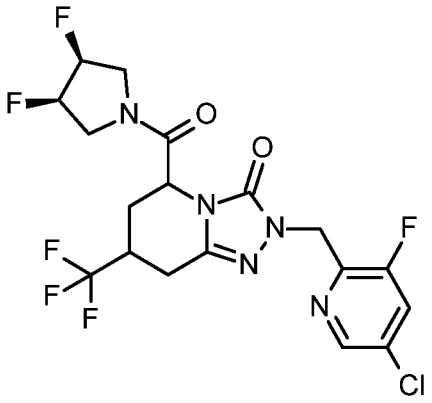
µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente (acetonitrilo/agua con 0,1% de ácido fórmico)). Después de la separación, se aislaron 23,9 mg (35% de la teoría) de diastereómero 2 (racemato), que se eluyó más tarde.

LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 1,13 min; MS (ESIpos): m /z = 484 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,150 (1,73), –0,031 (0,56), –0,008 (16,00), 0,008 (13,67), 0,146 (1,63), 2,073 (0,42), 2,145 (0,47), 2,161 (0,47), 2,193 (1,17), 2,256 (0,84), 2,295 (0,56), 2,322 (1,45), 2,327 (1,96), 2,332 (1,45), 2,366 (0,56), 2,439 (0,42), 2,648 (0,42), 2,665 (1,77), 2,669 (2,33), 2,684 (1,21), 2,695 (0,65), 2,710 (0,84), 2,728 (0,56), 2,942 (1,77), 2,976 (1,17), 2,988 (0,75), 3,491 (0,37), 3,527 (0,61), 3,535 (0,56), 3,578 (0,61), 3,640 (0,37), 3,653 (0,33), 3,698 (0,56), 3,709 (0,51), 3,729 (0,42), 3,746 (0,37), 3,851 (0,42), 3,870 (0,51), 3,888 (0,51), 3,897 (0,47), 4,058 (0,37), 4,088 (0,47), 4,102 (0,33), 4,201 (0,47), 4,933 (0,89), 4,971 (2,47), 4,993 (1,77), 5,008 (1,21), 5,024 (1,40), 5,028 (1,35), 5,047 (0,47), 5,064 (0,56), 5,267 (0,42), 5,288 (0,47), 5,342 (0,37), 5,382 (0,56), 5,394 (0,47), 5,403 (0,42), 5,426 (0,37), 5,454 (0,33), 5,486 (0,37), 8,103 (1,40), 8,107 (1,49), 8,126 (1,49), 8,131 (1,45), 8,477 (2,19).

Ejemplo 267

(5RS,7RS)–2–[(5–cloro–3–fluoropiridin–3–il)metil]–5–{[(3R,4S)–3,4–difluoropirrolidin–1–il]carbonil}–7–(trifluorometil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (enantiómero 1)



(5RS,7RS)–2–[(5–cloro–3–fluoropiridin–3–il)metil]–5–{[(3R,4S)–3,4–difluoropirrolidin–1–il]carbonil}–7–(trifluorometil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (diastereómero 2, racemato) se separó por HPLC preparativa quiral [preparación de la muestra: 23,9 mg disuelto en 1,5 ml de n–heptano y 2 ml de etanol; volumen de inyección: 1,2 ml; columna: Daicel Chiralpak® IE 5 µm, 250 x 20 mm; eluyente: n–heptano/etanol 50:50; tasa de flujo: 15 ml/min; temperatura 40 ºC; detección UV: 220 nm]. Después de la separación, se aislaron 8,6 mg de enantiómero 1, que se eluyó primero y 9,4 mg de enantiómero 2, que se eluyó más tarde.

Enantiómero 1:

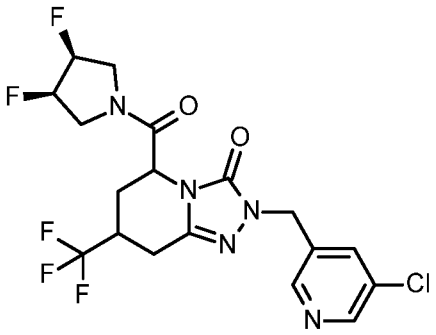
HPLC quiral analítica: R_t = 1,86 min, e.e. = 99% [columna: Daicel Chiralpak® IE, 3 µm, 50 x 4,6 mm; eluyente: n–heptano/etanol 50:50; tasa de flujo: 1 ml/min; detección UV: 220 nm].

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,55 min; MS (ESIpos): m /z = 484 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (1,69), –0,008 (16,00), 0,008 (14,89), 0,146 (1,85), 2,128 (0,41), 2,144 (0,82), 2,162 (0,82), 2,193 (2,14), 2,259 (1,40), 2,294 (0,99), 2,323 (1,48), 2,327 (2,18), 2,332 (1,60), 2,366 (1,07), 2,651 (0,70), 2,674 (2,71), 2,683 (2,14), 2,696 (1,07), 2,711 (1,69), 2,941 (3,08), 2,976 (2,06), 2,988 (1,32), 3,488 (0,58), 3,530 (0,95), 3,577 (0,95), 3,641 (0,70), 3,653 (0,58), 3,673 (0,58), 3,697 (0,99), 3,712 (0,99), 3,732 (0,78), 3,746 (0,66), 3,759 (0,45), 3,773 (0,45), 3,837 (0,58), 3,852 (0,78), 3,867 (0,95), 3,911 (0,70), 3,916 (0,70), 4,044 (0,49), 4,056 (0,70), 4,072 (0,53), 4,087 (0,82), 4,104 (0,58), 4,117 (0,45), 4,133 (0,45), 4,170 (0,45), 4,201 (0,78), 4,216 (0,49), 4,231 (0,41), 4,933 (1,69), 4,972 (4,36), 4,977 (3,78), 4,993 (3,13), 5,008 (2,06), 5,024 (2,34), 5,028 (2,39), 5,052 (0,82), 5,064 (1,11), 5,067 (1,03), 5,263 (0,74), 5,292 (0,70), 5,384 (0,95), 5,394 (0,86), 5,414 (0,78), 5,422 (0,66), 5,454 (0,49), 5,474 (0,70), 5,484 (0,66), 8,103 (2,67), 8,108 (2,80), 8,127 (2,76), 8,132 (2,76), 8,477 (4,40), 8,481 (4,40).

Ejemplo 268

(5RS,7RS)–2–[(5–cloropiridin–3–il)metil]–5–{[(3R,4S)–3,4–difluoropirrolidin–1–il]carbonil}–7–(trifluorometil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (diastereómero 1, racemato)



Ácido (5RS,7RS)–2–[(5–cloropiridin–3–il)metil]–3–oxo–7–(trifluorometil)–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (mezcla diastereomérica; 4 isómeros) (70,0 mg, 75% de pureza, 139 µmol) se cargó inicialmente en THF (2,0 ml) a temperatura ambiente. Posteriormente, HBTU (68,7 mg, 181 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (120 µl, 700 µmol) se añadieron. Después de agitar durante 5 min, clorhidrato de (3R,4S)–3,4–difluoropirrolidina (24,0 mg, 167 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se mezcló con agua y acetato de etilo y la fase orgánica se removió. La fase orgánica se lavó con solución acuosa al 10% de ácido cítrico y solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio y se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente (acetonitrilo/agua con 0,1% de ácido fórmico)). Después de la separación, se aislaron 12,6 mg (19% de la teoría) de diastereómero 1 (racemato), que se eluyó primero y 9 mg (14% de la teoría) de diastereómero 2 (racemato), que se eluyó más tarde.

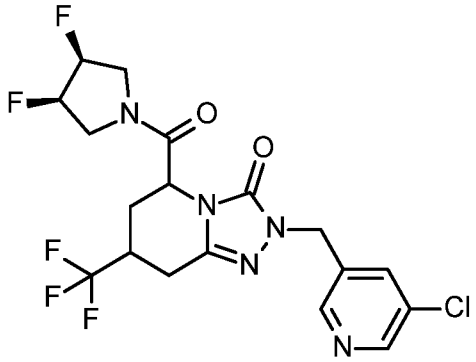
Diastereómero 1, racemato:

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,41 min; MS (ESIpos): m /z = 466 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (1,45), –0,020 (0,85), –0,017 (1,09), –0,008 (12,36), 0,008 (16,00), 0,146 (1,58), 1,642 (1,27), 1,670 (1,39), 1,703 (1,27), 1,735 (1,03), 2,323 (1,27), 2,327 (1,76), 2,332 (1,39), 2,366 (1,21), 2,523 (5,52), 2,558 (2,48), 2,564 (2,12), 2,572 (1,76), 2,665 (1,58), 2,669 (2,12), 2,674 (1,64), 2,697 (1,45), 2,710 (1,52), 2,730 (2,00), 2,737 (2,24), 2,769 (2,61), 2,901 (2,18), 2,940 (1,58), 2,996 (1,03), 3,016 (1,09), 3,509 (0,85), 3,521 (0,97), 3,555 (1,15), 3,564 (1,21), 3,572 (0,85), 3,608 (0,85), 3,642 (0,85), 3,655 (1,03), 3,700 (1,03), 3,713 (1,03), 3,735 (0,97), 3,748 (1,21), 3,783 (0,91), 3,797 (0,97), 3,809 (0,97), 3,830 (1,09), 3,844 (0,97), 3,864 (1,03), 3,895 (0,91), 3,910 (0,85), 3,951 (0,79), 4,114 (0,91), 4,130 (1,45), 4,144 (0,97), 4,160 (1,45), 4,174 (1,03), 4,723 (1,21), 4,732 (1,39), 4,737 (1,76), 4,750 (1,70), 4,765 (1,45), 4,773 (1,03), 4,923 (7,94), 4,952 (1,45), 5,248 (0,91), 5,261 (0,85), 5,276 (0,85), 5,287 (0,73), 5,322 (0,73), 5,342 (0,91), 5,354 (0,85), 5,364 (0,91), 5,371 (0,97), 5,383 (0,97), 5,392 (0,97), 5,406 (0,91), 5,415 (0,79), 5,465 (0,79), 5,472 (0,85), 7,796 (3,33), 7,801 (3,64), 8,425 (0,73), 8,446 (2,61), 8,453 (4,12), 8,458 (3,15), 8,576 (3,88), 8,581 (3,45), 9,265 (3,45).

Ejemplo 269

(5RS,7RS)–2–[(5–cloropiridin–3–il)metil]–5–{[(3R,4S)–3,4–difluoropirrolidin–1–il]carbonil}–7–(trifluorometil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (diastereómero 2, racemato)



Ácido (5RS,7RS)–2–[(5–cloropiridin–3–il)metil]–3–oxo–7–(trifluorometil)–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (mezcla diastereomérica; 4 isómeros) (70,0 mg, 75% de pureza, 139 µmol) se cargó inicialmente en THF (2,0 ml) a temperatura ambiente. Posteriormente, HBTU (68,7 mg, 181 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (120 µl, 700 µmol) se añadieron. Después de agitar durante 5 min, clorhidrato de (3R,4S)–3,4–difluoropirrolidina (24,0 mg, 167 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se mezcló con agua y acetato de etilo y la fase orgánica se removió. La fase orgánica

se lavó con solución acuosa al 10% de ácido cítrico y solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio y se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente (acetonitrilo/agua con 0,1% de ácido fórmico)). Después de la separación, se aislaron 12,6 mg (19% de la teoría) de diastereómero 1 (racemato), que se eluyó primero y 9 mg (14% de la teoría) de diastereómero 2 (racemato), que se eluyó más tarde.

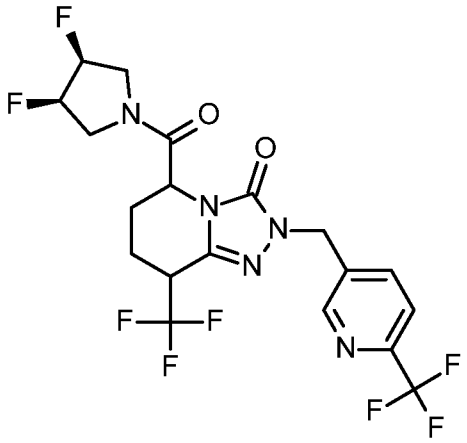
Diastereómero 2, racemato:

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,46 min; MS (ESIpos): m /z = 466 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (1,95), –0,008 (16,00), 0,008 (14,42), 0,146 (1,86), 2,166 (1,21), 2,182 (1,16), 2,197 (1,44), 2,208 (2,27), 2,218 (2,69), 2,228 (2,13), 2,241 (1,11), 2,277 (1,95), 2,312 (1,16), 2,323 (1,90), 2,327 (2,64), 2,332 (1,90), 2,366 (1,81), 2,523 (5,43), 2,665 (2,04), 2,670 (2,64), 2,674 (1,95), 2,693 (1,44), 2,703 (1,21), 2,710 (2,09), 2,723 (1,95), 2,733 (2,97), 2,743 (1,44), 2,762 (2,37), 2,772 (1,81), 2,889 (1,30), 2,904 (1,25), 2,977 (3,11), 2,988 (2,27), 3,016 (2,27), 3,027 (1,81), 3,500 (1,02), 3,533 (1,58), 3,542 (1,44), 3,552 (1,25), 3,563 (0,74), 3,578 (1,07), 3,586 (1,58), 3,596 (0,97), 3,646 (0,97), 3,660 (0,79), 3,678 (0,79), 3,695 (0,79), 3,703 (1,44), 3,718 (1,53), 3,738 (1,07), 3,752 (1,07), 3,766 (0,79), 3,780 (0,74), 3,800 (0,65), 3,847 (0,83), 3,866 (1,34), 3,895 (1,34), 3,930 (0,70), 4,043 (0,74), 4,057 (0,93), 4,071 (0,65), 4,087 (1,11), 4,104 (0,97), 4,119 (0,70), 4,134 (0,70), 4,157 (0,70), 4,173 (0,74), 4,201 (1,21), 4,230 (0,70), 4,911 (0,74), 4,952 (13,22), 5,007 (3,06), 5,020 (4,31), 5,273 (1,02), 5,296 (1,07), 5,328 (0,65), 5,351 (0,74), 5,386 (1,30), 5,397 (1,16), 5,407 (1,02), 5,418 (1,07), 5,427 (1,07), 5,439 (0,65), 5,458 (0,83), 5,480 (0,83), 5,490 (0,93), 7,750 (1,81), 7,763 (4,50), 8,425 (7,14), 8,429 (4,73), 8,570 (4,87).

Ejemplo 270

(5RS,8RS)–5–{[(3R,4S)–3,4–Difluoropirrolidin–1–il]carbonil}–8–(trifluorometil)–2–{[6–(trifluorometil)piridin–3–il]metil}–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (mezcla diastereomérica; 4 isómeros)



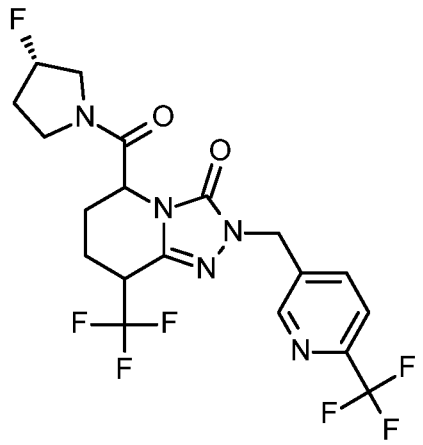
Bajo argón: 5–{[(3RS,4RS)–3,4–Difluoropirrolidin–1–il]carbonil}–8–(trifluorometil)–2–{[6–(trifluorometil)piridin–3–il]metil}[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (23,0 mg, 46,4 µmol) y paladio sobre carbón (50,0 mg, 10% paladio) se suspendieron en etanol (5,0 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno (1 atm) durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente (acetonitrilo/agua con 0,1% de ácido fórmico)). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 10,6 mg (46% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,85 min; MS (ESIpos): m /z = 500 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (1,36), –0,008 (12,38), 0,008 (12,98), 0,146 (1,36), 1,724 (0,83), 1,755 (1,81), 1,781 (1,89), 1,807 (0,83), 2,067 (1,81), 2,084 (2,34), 2,120 (1,66), 2,167 (3,40), 2,229 (0,83), 2,323 (2,11), 2,327 (2,87), 2,332 (2,19), 2,366 (1,36), 2,665 (2,04), 2,669 (2,72), 2,674 (2,26), 2,710 (1,36), 3,477 (0,98), 3,486 (0,91), 3,498 (0,83), 3,511 (1,58), 3,520 (1,74), 3,532 (1,96), 3,541 (1,21), 3,567 (1,43), 3,574 (1,43), 3,632 (1,06), 3,645 (1,21), 3,666 (0,75), 3,690 (1,43), 3,704 (1,89), 3,726 (1,51), 3,736 (1,58), 3,757 (1,66), 3,771 (1,36), 3,794 (1,06), 3,804 (0,98), 3,840 (0,53), 3,873 (1,06), 3,892 (0,60), 3,909 (0,91), 3,935 (1,06), 3,949 (1,21), 3,964 (0,91), 3,986 (1,21), 4,000 (1,06), 4,015 (0,68), 4,028 (0,60), 4,104 (1,81), 4,136 (1,51), 4,152 (1,13), 4,166 (0,91), 4,179 (1,21), 4,191 (0,98), 4,205 (0,83), 4,220 (0,68), 4,892 (3,92), 4,901 (4,91), 5,065 (2,11), 5,106 (10,57), 5,120 (5,81), 5,126 (6,34), 5,167 (1,43), 5,257 (1,28), 5,270 (1,28), 5,280 (1,43), 5,289 (1,28), 5,300 (0,75), 5,318 (0,91), 5,335 (1,06), 5,346 (0,98), 5,357 (1,06), 5,370 (1,06), 5,381 (1,43), 5,393 (1,43), 5,402 (1,21), 5,412 (1,28), 5,421 (1,13), 5,433 (0,83), 5,447 (0,91), 5,455 (0,91), 5,464 (0,91), 5,479 (0,98), 5,486 (1,06), 5,500 (0,83), 7,922 (16,00), 7,941 (1,28), 8,634 (7,09).

Ejemplo 271

(5RS,8RS)–5–{[(3S)–3–Fluoropirrolidin–1–il]carbonil}–8–(trifluorometil)–2–{[6–(trifluorometil)piridin–3–il]metil}–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (mezcla diastereomérica; 4 isómeros)



Bajo argón: 5–{[(3S)–3–Fluoropirrolidin–1–il]carbonil}–8–(trifluorometil)–2–{[6–(trifluorometil)piridin–3–il]metil}[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (165 mg, 346 µmol) y paladio sobre carbón (50,0 mg, 10% paladio) se suspendieron en etanol (29 ml) y se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno (1 atm) durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_18, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente (acetonitrilo/agua con 0,1% de ácido fórmico)). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 21,3 mg (74% de la teoría) del compuesto del título.

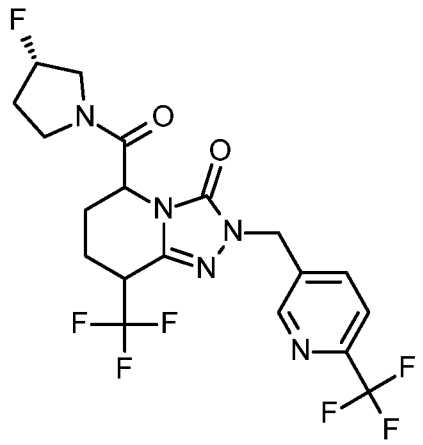
Mezcla diastereomérica (4 isómeros):

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,51 min; MS (ESIpos): m /z = 482 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,150 (1,89), –0,034 (0,38), –0,009 (16,00), 0,007 (15,87), 0,146 (2,02), 1,742 (0,63), 1,772 (0,76), 1,799 (0,63), 1,827 (0,50), 2,078 (1,51), 2,104 (1,76), 2,152 (1,39), 2,178 (1,76), 2,222 (1,26), 2,251 (0,76), 2,322 (3,15), 2,327 (4,16), 2,331 (3,02), 2,365 (2,39), 2,522 (10,20), 2,587 (0,88), 2,639 (0,50), 2,664 (3,28), 2,669 (4,54), 2,674 (3,28), 2,700 (0,38), 2,709 (2,27), 2,731 (0,50), 2,890 (0,50), 3,366 (1,51), 3,384 (1,39), 3,396 (0,88), 3,412 (1,01), 3,424 (0,50), 3,439 (0,38), 3,467 (0,50), 3,520 (0,76), 3,535 (1,26), 3,559 (1,01), 3,588 (0,88), 3,609 (1,64), 3,629 (1,13), 3,656 (1,01), 3,676 (0,76), 3,737 (0,76), 3,757 (0,76), 3,779 (0,88), 3,804 (0,50), 3,869 (0,88), 3,926 (0,50), 3,948 (0,63), 3,964 (0,63), 4,022 (0,50), 4,053 (0,63), 4,091 (1,01), 4,097 (1,01), 4,778 (0,50), 4,791 (0,63), 4,837 (0,63), 4,846 (0,63), 4,921 (0,76), 4,933 (0,76), 4,956 (0,88), 5,059 (0,63), 5,069 (0,50), 5,099 (2,52), 5,110 (3,02), 5,122 (4,28), 5,162 (0,88), 5,268 (0,88), 5,355 (0,50), 5,402 (0,88), 5,490 (0,63), 7,897 (0,50), 7,921 (9,57), 7,941 (0,63), 8,635 (3,78).

Ejemplo 272

(5RS,8RS)–5–{[(3S)–3–Fluoropirrolidin–1–il]carbonil}–8–(trifluorometil)–2–{[6–(trifluorometil)piridin–3–il]metil}–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (isómero 2)



(5RS,8RS)–5–{[(3S)–3–Fluoropirrolidin–1–il]carbonil}–8–(trifluorometil)–2–{[6–(trifluorometil)piridin–3–il]metil}–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (mezcla diastereomérica; 4 isómeros) se separó por HPLC preparativa quiral [preparación de la muestra: 93 mg se disolvieron en 3 ml de etanol y 3 ml de n–heptano; volumen de inyección: 0,58 ml; columna: Daicel Chiralpak® IA 5 µm, 250 x 20 mm; eluyente: n–heptano/etanol 60:40; tasa de flujo: 15 ml/min; temperatura 40 ºC; detección UV: 220 nm]. Después de la separación, se aislaron 46 mg de isómero 1, que se eluyó primero y 32,7 mg de isómero 2, que se eluyó más tarde.

Isómero 2:

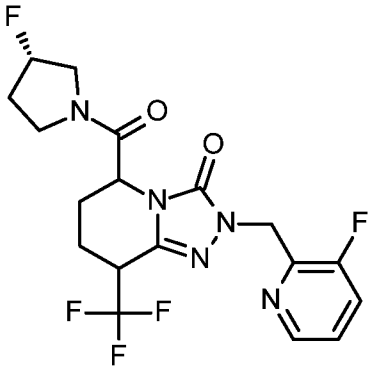
HPLC quiral analítica: R_t = 1,95 min, d. e. = 98,4% [columna: Daicel Chiralpak® IA, 3 µm, 50 x 4,6 mm; eluyente: n–heptano/etanol 50:50; tasa de flujo: 1 ml/min; detección UV: 220 nm].

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,54 min; MS (ESIpos): m /z = 482 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (0,71), –0,008 (6,13), 0,008 (5,87), 0,146 (0,71), 1,806 (1,01), 1,827 (1,52), 1,850 (1,06), 2,078 (2,58), 2,095 (2,28), 2,105 (3,14), 2,142 (2,03), 2,152 (1,92), 2,177 (1,77), 2,192 (1,52), 2,223 (2,38), 2,248 (1,47), 2,274 (1,32), 2,327 (1,77), 2,332 (1,32), 2,367 (1,37), 2,665 (1,16), 2,670 (1,57), 2,674 (1,16), 2,710 (1,27), 3,342 (1,42), 3,360 (0,71), 3,370 (0,81), 3,379 (0,91), 3,406 (0,86), 3,415 (0,81), 3,468 (0,66), 3,475 (0,71), 3,504 (0,81), 3,514 (0,81), 3,633 (2,94), 3,651 (2,18), 3,676 (1,57), 3,699 (1,22), 3,736 (2,03), 3,761 (1,92), 3,781 (1,57), 3,806 (1,16), 3,869 (2,38), 4,089 (1,37), 4,099 (1,37), 4,780 (1,42), 4,791 (1,57), 4,838 (2,18), 4,848 (1,82), 5,059 (1,87), 5,100 (7,90), 5,123 (5,77), 5,164 (1,42), 5,268 (1,42), 5,399 (1,62), 5,520 (0,91), 7,921 (16,00), 7,941 (0,96), 8,637 (7,04).

Ejemplo 273

(5RS,8RS)–2–[(3–Fluoropiridin–2–il)metil]–5–{[(3S)–3–fluoropirrolidin–1–il]carbonil}–8–(trifluorometil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (mezcla diastereomérica; 4 isómeros)



Bajo argón, 2–[(5–cloro–3–fluoropiridin–2–il)metil]–5–{[(3S)–3–fluoropirrolidin–1–il]carbonil}–8–(trifluorometil)[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (50,0 mg, 62% de pureza, 67,1 µmol) y paladio sobre carbón (10,0 mg, 10% paladio) se suspendieron en etanol (5,0 ml) y se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno (1 atm) durante el fin de semana. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente (acetonitrilo/agua con 0,1% de ácido fórmico)). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 0,5 mg (1,7% de la teoría) del compuesto del título.

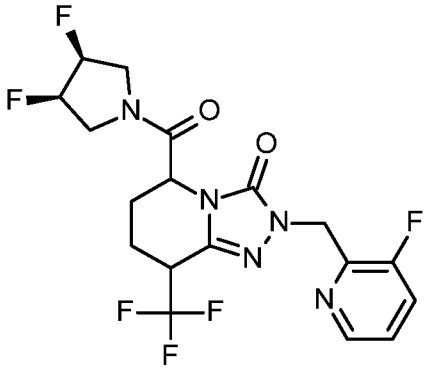
LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,18 min; MS (ESIpos): m /z = 432 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (500 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,120 (1,33), –0,009 (5,54), –0,007 (16,00), 0,007 (11,08), 0,117 (1,28), 1,330 (0,87), 1,343 (0,82), 1,768 (1,90), 1,796 (2,56), 1,815 (1,79), 1,823 (2,10), 1,856 (2,36), 1,880 (2,10), 1,901 (0,77), 2,010 (2,82), 2,019 (3,54), 2,027 (3,85), 2,037 (5,03), 2,050 (6,10), 2,072 (4,97), 2,081 (4,26), 2,101 (3,49), 2,121 (4,51), 2,152 (9,44), 2,164 (5,90), 2,182 (4,36), 2,230 (3,18), 2,258 (2,36), 2,271 (2,31), 2,354 (1,18), 2,358 (2,31), 2,361 (3,08), 2,365 (2,21), 2,369 (1,08), 2,518 (5,38), 2,522 (3,79), 2,628 (1,03), 2,631 (2,15), 2,635 (2,97), 2,639 (2,10), 2,643 (0,87), 3,348 (6,56), 3,358 (4,92), 3,371 (3,74), 3,380 (3,13), 3,390 (2,36), 3,411 (1,74), 3,418 (1,69), 3,461 (1,18), 3,468 (1,23), 3,488 (1,95), 3,495 (1,74), 3,516 (1,90), 3,522 (1,95), 3,543 (4,67), 3,563 (4,87), 3,577 (3,03), 3,585 (3,28), 3,590 (3,18), 3,598 (5,03), 3,615 (1,23), 3,633 (3,79), 3,650 (3,95), 3,656 (2,97), 3,670 (2,92), 3,686 (2,72), 3,711 (1,33), 3,738 (2,62), 3,746 (1,54), 3,756 (3,38), 3,764 (2,05), 3,772 (2,05), 3,783 (1,38), 3,789 (1,33), 3,812 (1,59), 3,837 (0,77), 3,861 (3,33), 3,936 (1,59), 3,954 (2,87), 3,972 (2,51), 3,994 (1,28), 4,015 (1,44), 4,041 (1,74), 4,079 (3,95), 4,772 (2,00), 4,776 (2,26), 4,785 (2,36), 4,825 (2,62), 4,830 (3,33), 4,838 (2,72), 4,842 (2,51), 4,896 (2,51), 4,900 (2,97), 4,908 (2,82), 4,912 (2,62), 4,936 (2,51), 4,943 (3,85), 4,953 (2,62), 4,965 (3,90), 4,970 (8,05), 4,973 (7,33), 4,997 (5,59), 5,001 (11,64), 5,005 (10,67), 5,114 (4,26), 5,118 (7,54), 5,122 (6,82), 5,127 (7,74), 5,131 (4,36), 5,146 (2,87), 5,149 (4,97), 5,154 (4,46), 5,159 (5,13), 5,163 (2,77), 5,279 (3,13), 5,285

(2,97), 5,368 (2,05), 5,385 (3,23), 5,393 (3,44), 5,474 (1,85), 5,507 (1,33), 7,422 (6,10), 7,431 (11,08), 7,439 (12,26), 7,448 (12,77), 7,457 (7,08), 7,711 (8,15), 7,713 (6,41), 7,729 (12,10), 7,733 (6,97), 7,748 (7,23), 8,360 (8,05), 8,363 (13,28), 8,369 (8,67), 8,372 (12,87), 8,524 (5,03).

Ejemplo 274

(5RS,8RS)–5–{[(3R,4S)–3,4–Difluoropirrolidin–1–il]carbonil}–2–[(3–fluoropiridin–2–il)metil]–8–(trifluorometil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (mezcla diastereomérica; 4 isómeros)



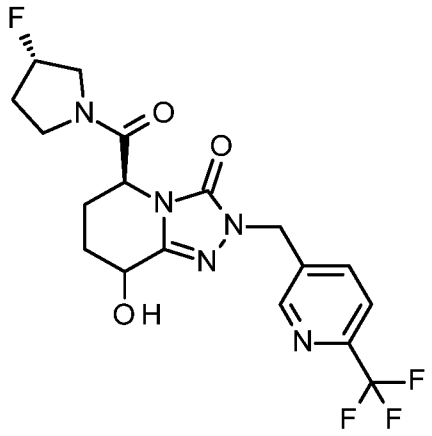
Bajo argón: 2–[(5–cloro–3–fluoropiridin–2–il)metil]–5–{[(3R,4S)–3,4–difluoropirrolidin–1–il]carbonil}–8–(trifluorometil)[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (95,0 mg, 47% de pureza, 93,1 µmol) y paladio sobre carbón (10,0 mg, 10% paladio) se suspendieron en etanol (5,0 ml) y se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno (1 atm) durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente (acetonitrilo/agua con 0,1% de ácido fórmico)). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 17 mg (41% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,25 min; MS (ESIpos): m /z = 450 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (2,00), 1,747 (1,83), 1,780 (4,50), 1,808 (5,17), 1,839 (2,50), 2,024 (4,67), 2,034 (5,67), 2,049 (5,67), 2,067 (4,67), 2,094 (2,83), 2,133 (9,50), 2,141 (9,33), 2,327 (6,00), 2,366 (3,83), 2,669 (6,17), 2,710 (3,67), 3,471 (3,00), 3,480 (2,83), 3,493 (2,67), 3,504 (4,67), 3,515 (5,50), 3,525 (5,33), 3,534 (3,67), 3,559 (4,17), 3,567 (4,50), 3,626 (2,83), 3,641 (3,33), 3,660 (2,17), 3,674 (2,67), 3,686 (4,17), 3,698 (4,83), 3,720 (4,83), 3,731 (4,50), 3,751 (5,17), 3,765 (3,83), 3,785 (3,33), 3,798 (3,17), 3,855 (2,67), 3,867 (3,00), 3,904 (2,33), 3,933 (2,83), 3,947 (3,00), 3,962 (2,00), 3,983 (3,50), 3,997 (3,17), 4,011 (2,00), 4,026 (1,83), 4,087 (4,83), 4,094 (4,83), 4,102 (5,00), 4,134 (3,67), 4,148 (3,17), 4,164 (2,67), 4,176 (3,67), 4,191 (2,50), 4,204 (2,17), 4,880 (11,50), 4,890 (14,33), 4,971 (9,67), 5,010 (16,00), 5,065 (3,00), 5,114 (9,33), 5,127 (10,00), 5,154 (4,83), 5,168 (6,00), 5,247 (2,50), 5,257 (3,50), 5,268 (3,67), 5,285 (3,50), 5,324 (2,33), 5,337 (3,17), 5,345 (3,00), 5,354 (3,00), 5,366 (3,17), 5,380 (4,17), 5,392 (4,17), 5,403 (3,67), 5,415 (3,67), 5,425 (2,83), 5,443 (2,33), 5,451 (2,33), 5,463 (2,83), 5,475 (3,17), 5,486 (2,83), 5,502 (2,00), 7,419 (5,67), 7,429 (10,67), 7,440 (12,17), 7,450 (12,83), 7,461 (7,00), 7,706 (8,50), 7,731 (13,17), 7,753 (7,83), 8,360 (13,00), 8,371 (12,83).

Ejemplo 275

(5S,8RS)–5–{[(3S)–3–Fluoropirrolidin–1–il]carbonil}–8–hidroxi–2–{[6–(trifluorometil)piridin–3–il]metil}–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (mezcla diastereomérica; 2 isómeros)



(5S)–5–{[(3S)–3–Fluoropirrolidin–1–il]carbonil}–2–{[6–(trifluorometil)piridin–3–il]metil}–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (150 mg, 363 µmol) se cargó inicialmente bajo argón en diclorometano (1,5 ml) a temperatura ambiente. Posteriormente, a 0 °C, tetrafluoroborato de hidrógeno (aducto de éter etílico) (55 µl, 400 µmol) se añadió gota a gota y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min y a temperatura ambiente durante 60 min. La mezcla de reacción se concentró y se secó a alto vacío durante la noche. El residuo se disolvió en acetonitrilo (600 µl) y, a temperatura ambiente, una solución de (S,S–(2–({(S)–2–[(S)–1–(piridin–2–ilmetil)pirrolidin–2–il]pirrolidin–1–il}metil)piridin)(bis–acetonitrilo) hexafluoroantimonato de hierro (II) (16,9 mg, 18,1 µmol) y acético (10 µl, 180 µmol) en acetonitrilo (0,36 ml) se añadió lentamente gota a gota. Posteriormente, a temperatura ambiente, peróxido de hidrógeno (27 µl, solución al 50% en agua, 440 µmol) en acetonitrilo (3,3 ml) se añadió lentamente gota a gota y la mezcla se agitó durante 10 min. Peróxido de hidrógeno (27 µl, solución al 50% en peso en agua, 440 µmol) en acetonitrilo (3,3 ml) se añadió otra vez gota a gota y la mezcla se agitó durante otras 10 minutos. Peróxido de hidrógeno (27 µl, solución al 50% en agua, 440 µmol) en acetonitrilo (3,3 ml) se añadió una vez gota a gota y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante otros 40 minutos. La mezcla de reacción se mezcló con 1 N solución acuosa de hidróxido de sodio y se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 20 min. La mezcla se diluyó otra vez con 1 N solución acuosa de hidróxido de sodio y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio y se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Procedimiento 11). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 15,0 mg (9% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,09 min; MS (ESIpos): m /z = 430 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (1,25), –0,008 (16,00), 0,008 (8,87), 0,015 (0,77), 0,018 (0,60), 0,025 (0,32), 0,146 (1,17), 1,728 (0,85), 1,740 (1,01), 1,751 (1,41), 1,765 (1,49), 1,778 (1,61), 1,800 (0,97), 1,818 (1,17), 1,852 (0,77), 1,884 (0,36), 1,912 (0,52), 1,948 (0,60), 1,999 (0,40), 2,021 (0,36), 2,037 (0,24), 2,105 (1,49), 2,224 (0,60), 2,265 (0,85), 2,323 (1,25), 2,327 (1,53), 2,331 (1,21), 2,366 (2,10), 2,389 (0,97), 2,405 (1,01), 2,425 (0,77), 2,523 (7,70), 2,525 (6,85), 2,558 (1,21), 2,561 (0,77), 2,564 (0,69), 2,566 (0,64), 2,569 (0,56), 2,572 (0,56), 2,576 (0,52), 2,582 (0,40), 2,587 (0,28), 2,594 (0,28), 2,598 (0,28), 2,612 (0,24), 2,651 (0,28), 2,665 (1,29), 2,669 (1,69), 2,673 (1,17), 2,709 (1,69), 3,238 (0,28), 3,361 (0,69), 3,373 (0,40), 3,386 (0,64), 3,397 (0,48), 3,419 (0,32), 3,457 (0,36), 3,484 (0,48), 3,494 (0,52), 3,508 (0,28), 3,516 (0,32), 3,620 (0,85), 3,629 (1,29), 3,636 (1,37), 3,643 (1,45), 3,649 (1,37), 3,667 (1,25), 3,690 (0,85), 3,711 (0,64), 3,730 (1,33), 3,755 (1,21), 3,769 (0,97), 3,776 (1,01), 3,796 (0,60), 3,834 (0,32), 3,861 (1,21), 4,475 (0,36), 4,487 (0,69), 4,501 (0,64), 4,510 (0,77), 4,527 (2,02), 4,538 (1,93), 4,547 (0,77), 4,599 (0,36), 4,610 (0,44), 4,624 (0,24), 4,655 (0,36), 4,670 (0,64), 4,682 (0,40), 4,751 (0,77), 4,762 (0,69), 4,801 (0,89), 4,806 (0,93), 4,817 (0,93), 5,044 (3,83), 5,060 (5,96), 5,101 (0,24), 5,258 (0,93), 5,389 (1,21), 5,513 (0,64), 5,772 (2,66), 5,783 (3,51), 5,796 (1,41), 7,896 (0,60), 7,920 (7,58), 8,650 (2,66), 8,663 (1,37).

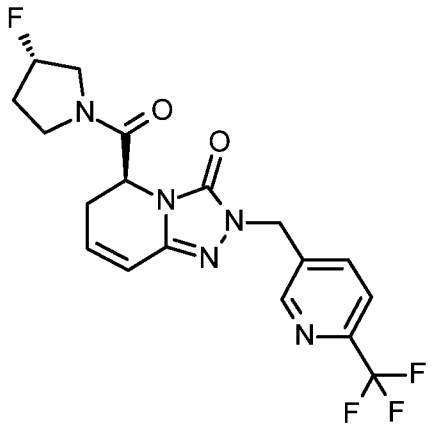
Procedimiento alternativo:

(5S)–5–{[(3S)–3–Fluoropirrolidin–1–il]carbonil}–2–{[6–(trifluorometil)piridin–3–il]metil}–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (400 mg, 968 µmol) y sulfato de cerio (IV) (1,29 g, 3,87 mmol) se suspendieron en ter–butanol (1,3 ml) a temperatura ambiente. Posteriormente, ácido sulfúrico acuoso 1 N (1,3 ml, 24 mmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se ajustó a pH 9 con solución acuosa 2 N de hidróxido de sodio. La suspensión se filtró y el filtrado se extrajo tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. 270 mg (59% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,03 min; MS (ESIpos): m /z = 430 $[M+H]^+$

Ejemplo 276

(5S)–5–{[(3S)–3–Fluoropirrolidin–1–il]carbonil}–2–{[6–(trifluorometil)piridin–3–il]metil}–5,6–dihidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona



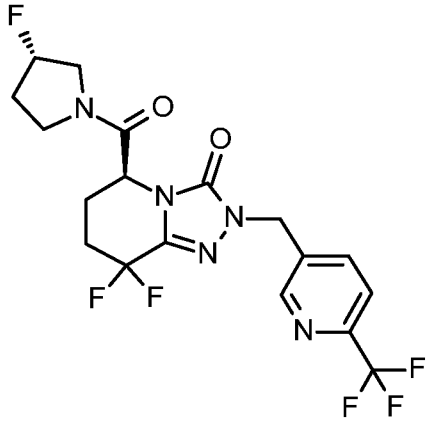
(5S,8RS)–5–{[(3S)–3–Fluoropirrolidin–1–il]carbonil}–8–hidroxi–2–{[6–(trifluorometil)piridin–3–il]metil}–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (mezcla diastereomérica; 2 isómeros) (200 mg, 70% de pureza, 326 µmol) se cargó inicialmente en THF (4,8 ml) a temperatura ambiente. Posteriormente, 2,2–dióxido de 3,3,3–trietil–1–(metoxicarbonil)diazatian–3–io–1–ida (233 mg, 978 µmol) se añadió y la mezcla se agitó en el microondas a 90 °C durante 45 min. 2,2–sióxido de 3,3,3–Trietil–1–(metoxicarbonil)diazatian–3–io–1–ida (78 mg, 326 µmol) se añadió otra vez y la mezcla se agitó en el microondas a 90 °C durante otras 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 40 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua con 0,1% de ácido fórmico). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 9,60 mg (7% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,28 min; MS (ESIpos): m /z = 412 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (1,80), –0,032 (0,48), –0,027 (0,60), –0,024 (0,72), –0,019 (0,96), –0,016 (1,20), –0,009 (16,00), 0,007 (15,52), 0,018 (0,96), 0,022 (0,60), 0,027 (0,60), 0,146 (1,80), 2,091 (0,60), 2,116 (0,72), 2,125 (0,72), 2,165 (0,48), 2,239 (0,48), 2,270 (0,60), 2,322 (2,77), 2,327 (3,85), 2,332 (2,77), 2,366 (3,85), 2,394 (0,36), 2,414 (0,36), 2,420 (0,36), 2,434 (0,48), 2,440 (0,48), 2,447 (0,60), 2,451 (0,60), 2,521 (8,66), 2,523 (8,54), 2,526 (6,50), 2,557 (3,61), 2,560 (2,65), 2,562 (2,17), 2,564 (1,80), 2,567 (1,80), 2,569 (1,56), 2,572 (1,32), 2,574 (1,32), 2,577 (1,20), 2,579 (1,20), 2,582 (0,84), 2,584 (0,84), 2,586 (1,08), 2,589 (0,84), 2,601 (0,84), 2,606 (0,96), 2,621 (0,84), 2,628 (0,60), 2,648 (0,48), 2,653 (0,48), 2,665 (3,25), 2,669 (4,33), 2,674 (3,13), 2,709 (4,33), 2,725 (0,60), 2,747 (0,48), 2,753 (0,84), 2,770 (0,60), 2,913 (0,36), 2,943 (0,36), 2,978 (0,60), 2,994 (0,60), 3,008 (0,72), 3,032 (0,48), 3,047 (0,36), 3,055 (0,48), 3,208 (0,36), 3,220 (0,36), 3,246 (0,72), 3,255 (0,72), 3,357 (0,72), 3,372 (0,60), 3,423 (0,48), 3,470 (0,72), 3,496 (0,84), 3,637 (1,08), 3,661 (0,96), 3,688 (0,60), 3,728 (0,96), 3,774 (0,96), 3,847 (0,96), 4,949 (0,60), 4,970 (0,72), 5,004 (1,20), 5,024 (0,96), 5,080 (6,02), 5,259 (0,60), 5,390 (0,84), 5,511 (0,48), 6,248 (0,84), 6,262 (0,96), 6,278 (0,60), 6,307 (1,68), 6,315 (1,80), 6,334 (0,84), 6,340 (0,84), 7,922 (7,58), 8,559 (0,36), 8,664 (2,41), 17,706 (0,36).

Ejemplo 278

(5S)–8,8–Difluoro–5–{[(3S)–3–fluoropirrolidin–1–il]carbonil}–2–{[6–(trifluorometil)piridin–3–il]metil}–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona



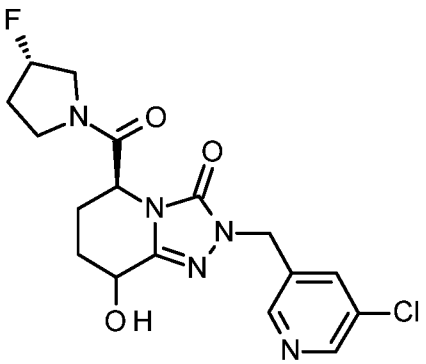
(5S)–5–{[(3S)–3–Fluoropirrolidin–1–il]carbonil}–2–{[6–(trifluorometil)piridin–3–il]metil}–6,7–dihidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3,8(2H,5H)–diona (isómero 1) (33,5 mg, 62% de pureza, 48,6 µmol) se cargó inicialmente bajo argón en diclorometano (5,0 ml) a temperatura ambiente. Posteriormente, trifluoruro de dietilaminoazufre (19 µl, 150 µmol) se añadió y la mezcla se agitó a 40 °C durante la noche. La mezcla de reacción se mezcló con agua y solución acuosa saturada de hidrógeno–carbonato de sodio. La fase acuosa se extrajo cuatro veces con diclorometano y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente (acetonitrilo/agua con 0,1% de ácido fórmico)). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 7,10 mg (31% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,52 min; MS (ESIpos): m /z = 450 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (1,80), –0,008 (15,78), 0,008 (16,00), 0,027 (0,58), 0,146 (1,66), 1,096 (1,30), 1,113 (3,17), 1,131 (1,51), 2,119 (0,94), 2,148 (1,37), 2,169 (1,01), 2,177 (0,94), 2,237 (1,15), 2,284 (2,02), 2,323 (3,24), 2,327 (3,68), 2,332 (3,10), 2,352 (1,73), 2,366 (3,17), 2,381 (1,37), 2,407 (0,94), 2,435 (1,30), 2,446 (1,08), 2,523 (6,92), 2,568 (0,58), 2,591 (0,58), 2,665 (1,95), 2,670 (2,67), 2,674 (1,95), 2,710 (2,31), 3,184 (0,58), 3,201 (0,65), 3,243 (0,72), 3,346 (1,51), 3,357 (1,08), 3,375 (0,65), 3,395 (0,65), 3,420 (0,58), 3,428 (0,58), 3,518 (0,58), 3,527 (0,65), 3,614 (0,58), 3,655 (1,59), 3,679 (1,66), 3,707 (1,15), 3,758 (0,94), 3,780 (1,37), 3,801 (1,15), 3,825 (0,79), 3,890 (1,51), 4,864 (0,72), 4,878 (1,15), 4,940 (1,51), 5,172 (9,87), 5,277 (1,08), 5,407 (1,15), 5,531 (0,58), 7,946 (14,49), 7,949 (9,37), 8,677 (4,25).

Ejemplo 279

(5S,8RS)–2–[(5–cloropiridin–3–il)metil]–5–{[(3S)–3–fluoropirrolidin–1–il]carbonil}–8–hidroxi–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (mezcla diastereomérica; 2 isómeros)



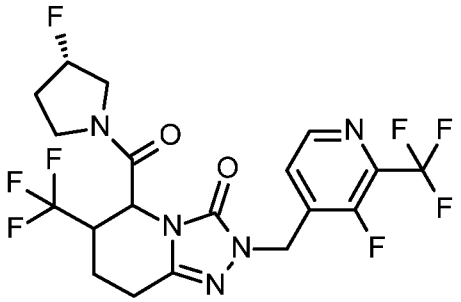
(5S)–2–[(5–cloropiridin–3–il)metil]–5–{[(3S)–3–fluoropirrolidin–1–il]carbonil}–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (15,2 mg, 38,8 µmol) y sulfato de cerio (IV) (51,6 mg, 155 µmol) se suspendieron en ter–butanol (52 µl) a temperatura ambiente. Posteriormente, ácido sulfúrico acuoso 1 N (52 µl, 970 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante la noche. Sulfato de cerio (IV) (25,8 mg, 77,6 µmol) se añadió otra vez y la mezcla se agitó una vez más a 70 °C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se ajustó a pH 9 con solución acuosa 2 N de hidróxido de sodio. Los sólidos se filtraron con succión y el filtrado se extrajo tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente (acetonitrilo/agua con 0,1% de ácido fórmico)). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 7,10 mg (46% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,48 min; MS (ESIpos): m /z = 396 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (600 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,443 (2,53), 1,446 (2,51), 1,727 (1,43), 1,743 (2,23), 1,749 (2,12), 1,757 (2,29), 1,791 (1,45), 1,796 (1,26), 1,811 (2,25), 1,829 (1,28), 1,854 (1,39), 1,907 (2,21), 1,937 (0,93), 1,996 (0,93), 2,012 (1,02), 2,071 (0,87), 2,085 (1,04), 2,103 (2,12), 2,108 (2,12), 2,132 (1,99), 2,156 (1,21), 2,235 (1,28), 2,266 (1,28), 2,383 (2,38), 2,612 (1,34), 3,300 (15,81), 3,310 (16,00), 3,377 (2,90), 3,400 (2,40), 3,423 (1,52), 3,442 (1,30), 3,448 (1,39), 3,465 (1,54), 3,471 (1,45), 3,488 (1,04), 3,626 (1,56), 3,644 (3,44), 3,655 (2,51), 3,662 (2,68), 3,686 (1,65), 3,707 (1,97), 3,725 (1,60), 3,733 (1,52), 3,751 (1,80), 3,766 (1,08), 3,784 (1,95), 3,803 (1,19), 3,830 (1,15), 3,847 (2,25), 4,502 (1,39), 4,537 (3,66), 4,611 (1,00), 4,659 (0,82), 4,669 (1,34), 4,677 (0,89), 4,749 (1,21), 4,757 (1,19), 4,803 (1,34), 4,806 (1,39), 4,813 (1,52), 4,947 (6,52), 4,964 (10,72), 5,280 (1,80), 5,367 (1,75), 5,403 (1,19), 5,490 (1,21), 5,783 (1,47), 7,763 (3,66), 7,782 (2,77), 8,355 (1,36), 8,431 (4,78), 8,446 (3,55), 8,569 (7,77), 8,572 (7,90).

Ejemplo 280

(5RS,6RS)–5–{[(3S)–3–Fluoropirrolidin–1–il]carbonil}–2–{[3–fluoro–2–(trifluorometil)piridin–4–il]metil}–6–(trifluorometil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (mezcla diastereomérica, 2 isómeros)



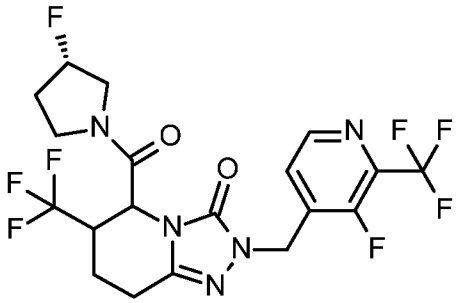
Ácido (5RS,6RS)–2–{[3–Fluoro–2–(trifluorometil)piridin–4–il]metil}–3–oxo–6–(trifluorometil)–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (mezcla diastereomérica; 4 isómeros) (96,0 mg, 224 µmol) se cargó inicialmente en THF (2,0 ml) y HBTU (111 mg, 291 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (120 µl, 670 µmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 min, clorhidrato de (3S)–3–fluoropirrolidina (33,8 mg, 269 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 72,0 mg (64% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,64 min; MS (ESIpos): m /z = 500 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (1,82), –0,008 (16,00), 0,008 (13,07), 0,146 (1,70), 2,043 (1,47), 2,248 (0,64), 2,328 (2,23), 2,366 (2,34), 2,523 (6,33), 2,670 (2,81), 2,710 (2,81), 2,782 (1,17), 2,823 (0,70), 3,513 (0,70), 3,538 (1,41), 3,619 (0,70), 3,668 (0,94), 3,768 (0,76), 4,135 (0,70), 4,840 (0,82), 4,855 (0,76), 4,898 (1,11), 4,909 (1,05), 4,942 (0,88), 4,951 (0,82), 4,972 (1,00), 4,986 (0,88), 5,082 (4,10), 5,097 (3,81), 5,278 (0,76), 5,412 (0,88), 7,546 (0,88), 7,558 (1,88), 7,573 (1,70), 7,587 (1,11), 8,572 (3,52), 8,584 (3,40).

Ejemplo 281

(5RS,6RS)–5–{[(3S)–3–Fluoropirrolidin–1–il]carbonil}–2–{[3–fluoro–2–(trifluorometil)piridin–4–il]metil}–6–(trifluorometil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (isómero 1)



(5RS,6RS)–5–{[(3S)–3–Fluoropirrolidin–1–il]carbonil}–2–{[3–fluoro–2–(trifluorometil)piridin–4–il]metil}–6–(trifluorometil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (mezcla diastereomérica; 2 isómeros) se separó por HPLC preparativa quiral [preparación de la muestra: 68 mg disuelto en 6 ml de acetonitrilo/etanol (2:1); volumen de inyección: 0,4 ml; columna: Daicel Chiralcel® OD–H 5 µm, 250 x 20 mm; eluyente: n–heptano/etanol 70:30; tasa de flujo: 15 ml/min; temperatura 25 ºC; detección UV: 210 nm]. Después de la separación, se aislaron 26,8 mg de isómero 1, que se eluyó primero y 27,2 mg de isómero 2, que se eluyó más tarde.

Isómero 1:

HPLC quiral analítica: R_t = 10,33 min, d. e. = 100% [columna: Daicel Chiralcel® OD–3 50 x 4,6 mm; eluyente: n–heptano/etanol 90:10; tasa de flujo: 1 ml/min; detección UV: 220 nm].

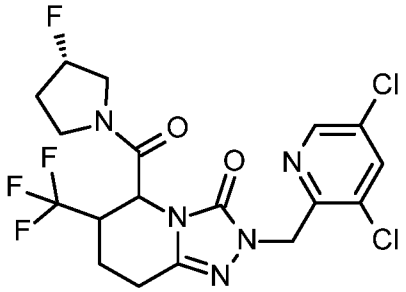
LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,86 min; MS (ESIpos): m /z = 500 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (500 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,120 (0,91), –0,007 (10,14), 0,006 (7,74), 0,117 (0,91), 0,845 (0,57), 1,234 (1,37), 1,961 (2,73), 1,978 (2,79), 1,989 (2,33), 2,036 (3,36), 2,047 (6,89), 2,062 (6,89), 2,073 (3,93), 2,095 (2,11), 2,133 (2,96), 2,159 (2,28), 2,265 (1,82), 2,290 (1,88), 2,361 (2,39), 2,365 (1,71), 2,518 (5,98), 2,522 (4,56), 2,631 (3,87), 2,635 (3,13), 2,649 (2,16), 2,665 (3,42), 2,681 (2,51), 2,703 (1,54), 2,716 (2,22), 2,769 (1,71), 2,785 (3,30),

2,797 (4,61), 2,820 (2,22), 2,831 (2,79), 3,331 (3,70), 3,345 (2,68), 3,394 (1,77), 3,415 (1,77), 3,423 (2,05), 3,465 (1,77), 3,471 (2,16), 3,492 (3,59), 3,500 (3,76), 3,509 (2,51), 3,649 (3,07), 3,667 (4,84), 3,679 (4,38), 3,704 (2,51), 3,724 (5,24), 3,742 (3,07), 3,755 (2,05), 3,785 (1,71), 3,806 (2,73), 3,820 (2,79), 3,840 (1,31), 4,018 (1,37), 4,042 (1,31), 4,092 (1,20), 4,110 (1,14), 4,840 (6,32), 4,853 (6,32), 4,899 (9,00), 4,907 (8,71), 5,034 (1,77), 5,054 (2,28), 5,067 (8,54), 5,082 (10,65), 5,087 (13,04), 5,098 (12,19), 5,115 (1,82), 5,132 (1,94), 5,293 (2,96), 5,399 (3,02), 5,521 (1,99), 5,946 (0,51), 7,549 (3,87), 7,559 (7,12), 7,569 (4,21), 7,575 (3,25), 7,585 (5,41), 7,596 (2,73), 8,572 (16,00), 8,582 (15,43).

Ejemplo 282

(5RS,6RS)–2–[(3,5–Dicloropiridin–2–il)metil]–5–{[(3S)–3–fluoropirrolidin–1–il]carbonil}–6–(trifluorometil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (mezcla diastereomérica; 2 isómeros)



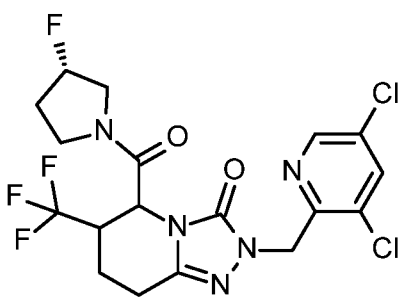
Ácido (5RS,6RS)–2–[(3,5–Dicloropiridin–2–il)metil]–3–oxo–6–(trifluorometil)–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (mezcla diastereomérica; 4 isómeros) (50,0 mg, 122 µmol) se cargó inicialmente en THF (2,0 ml) y HBTU (60,0 mg, 158 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (64 µl, 360 µmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 min, clorhidrato de (3S)–3–fluoropirrolidina (18,3 mg, 146 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 46,4 mg (79% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,84 min; MS (ESIpos): m /z = 482 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (0,64), –0,008 (5,30), 0,008 (4,77), 0,146 (0,64), 1,038 (0,42), 1,055 (0,95), 1,073 (0,53), 1,944 (1,80), 1,964 (1,80), 1,978 (1,48), 2,003 (1,80), 2,026 (2,23), 2,041 (2,75), 2,055 (2,23), 2,073 (5,93), 2,110 (2,23), 2,144 (1,38), 2,244 (1,27), 2,286 (1,27), 2,323 (1,80), 2,327 (2,44), 2,366 (1,70), 2,523 (5,93), 2,575 (1,06), 2,620 (1,91), 2,665 (2,86), 2,670 (3,18), 2,674 (2,65), 2,690 (0,95), 2,710 (2,01), 2,736 (2,75), 2,779 (1,48), 3,347 (2,65), 3,358 (2,01), 3,376 (2,01), 3,405 (1,70), 3,467 (1,17), 3,502 (1,38), 3,530 (3,07), 3,567 (1,17), 3,607 (2,12), 3,652 (1,48), 3,669 (1,91), 3,689 (1,80), 3,714 (1,59), 3,733 (1,38), 3,775 (0,95), 3,803 (0,85), 3,819 (0,95), 3,845 (0,42), 4,004 (0,53), 4,038 (0,42), 4,089 (1,06), 4,122 (1,59), 4,146 (1,80), 4,170 (0,74), 4,816 (2,01), 4,831 (1,91), 4,862 (2,54), 4,871 (2,54), 4,882 (2,23), 4,891 (2,01), 4,930 (2,44), 4,944 (2,33), 4,981 (1,80), 4,987 (1,06), 5,021 (10,91), 5,026 (16,00), 5,045 (6,46), 5,067 (0,74), 5,085 (1,59), 5,279 (1,70), 5,409 (2,01), 5,509 (0,85), 5,945 (0,42), 8,254 (8,26), 8,259 (8,90), 8,558 (6,15), 8,560 (6,78), 8,563 (6,68).

Ejemplo 283

(5RS,6RS)–2–[(3,5–Dicloropiridin–2–il)metil]–5–{[(3S)–3–fluoropirrolidin–1–il]carbonil}–6–(trifluorometil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (isómero 1)



(5RS,7RS)–2–[(3,5–Dicloropiridin–2–il)metil]–5–{[(3S)–3–fluoropirrolidin–1–il]carbonil}–6–(trifluorometil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (mezcla diastereomérica; 2 isómeros) se separó por HPLC preparativa quiral [preparación de la muestra: 43 mg disuelto en 5 ml de acetonitrilo/isopropanol (3:2); volumen de

inyección: 0,5 ml; columna: Daicel Chiralcel® OD–H 5 µm, 250 x 20 mm; eluyente: n–heptano/isopropanol 50:50; tasa de flujo: 15 ml/min; temperatura 25 ºC; detección UV: 210 nm]. Después de la separación, se aislaron 19,2 mg de isómero 1, que se eluyó primero y 18,3 mg de isómero 2, que se eluyó más tarde.

Isómero 1:

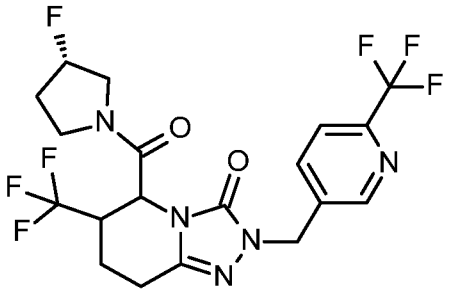
HPLC quiral analítica: R_t = 3,97 min, d. e. = 100% [columna: Daicel Chiralcel® ID–3 50 x 4,6 mm; eluyente: n–heptano/isopropanol 50:50; tasa de flujo: 1 ml/min; detección UV: 220 nm].

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,61 min; MS (ESIpos): m /z = 482 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (1,20), –0,008 (14,40), 0,008 (9,18), 0,146 (1,16), 1,234 (0,96), 1,909 (0,80), 1,922 (1,36), 1,944 (1,80), 1,957 (1,28), 2,026 (2,85), 2,041 (3,45), 2,055 (2,45), 2,078 (1,88), 2,112 (2,41), 2,147 (1,80), 2,254 (1,28), 2,288 (1,20), 2,327 (1,72), 2,366 (1,44), 2,524 (7,14), 2,576 (1,48), 2,602 (1,72), 2,620 (1,88), 2,670 (2,57), 2,674 (2,73), 2,710 (1,92), 2,745 (2,85), 2,758 (1,84), 2,788 (1,60), 3,404 (1,76), 3,473 (2,25), 3,501 (1,96), 3,509 (2,01), 3,656 (2,81), 3,668 (3,05), 3,690 (3,53), 3,714 (2,93), 3,733 (2,09), 3,749 (2,09), 3,776 (1,16), 3,802 (1,76), 3,820 (1,76), 3,844 (0,88), 4,005 (0,92), 4,036 (0,76), 4,099 (0,88), 4,122 (0,80), 4,816 (3,61), 4,831 (3,61), 4,861 (4,77), 4,871 (4,61), 4,981 (3,09), 5,020 (16,00), 5,027 (8,82), 5,046 (8,82), 5,067 (1,08), 5,085 (2,49), 5,277 (1,80), 5,408 (2,29), 5,529 (1,36), 8,254 (6,50), 8,259 (6,74), 8,557 (6,14), 8,562 (7,06), 8,566 (4,81).

Ejemplo 284

(5RS,6RS)–5–{[(3S)–3–Fluoropirrolidin–1–il]carbonil}–6–(trifluorometil)–2–{[6–(trifluorometil)piridin–3–il]metil}–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (mezcla diastereomérica; 2 isómeros)

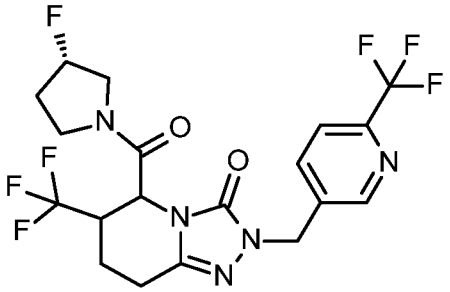


Ácido (5RS,6RS)–3–Oxo–6–(trifluorometil)–2–{[6–(trifluorometil)piridin–3–il]metil}–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (mezcla diastereomérica; 4 isómeros) (54,0 mg, 132 µmol) se cargó inicialmente en THF (2,0 ml) y HBTU (64,9 mg, 171 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (69 µl, 390 µmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 min, clorhidrato de (3S)–3–fluoropirrolidina (19,8 mg, 158 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 51,4 mg (81% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,55 min; MS (ESIpos): m /z = 482 $[M+H]^+$

Ejemplo 285

(5RS,6RS)–5–{[(3S)–3–Fluoropirrolidin–1–il]carbonil}–6–(trifluorometil)–2–{[6–(trifluorometil)piridin–3–il]metil}–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (isómero 1)



(5RS,6RS)–5–{[(3S)–3–Fluoropirrolidin–1–il]carbonil}–6–(trifluorometil)–2–{[6–(trifluorometil)piridin–3–il]metil}–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (mezcla diastereomérica; 2 isómeros) se separó por HPLC preparativa quiral [preparación de la muestra: 200 mg disuelto en 5 ml de acetonitrilo/isopropanol (1:1); volumen de

inyección: 0,15 ml; columna: Daicel Chiralcel® IB 5 µm, 250 x 30 mm; eluyente: n–heptano/isopropanol 50:50; tasa de flujo: 60 ml/min; temperatura 28 ºC; detección UV: 220 nm]. Después de la separación, se aislaron 69,8 mg de isómero 1, que se eluyó primero y 71,7 mg de isómero 2, que se eluyó más tarde.

Isómero 1:

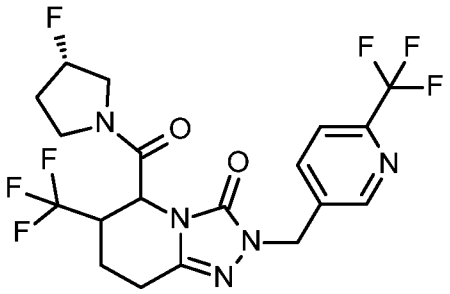
HPLC quiral analítica: R_t = 1,79 min, d. e. = 100% [columna: Daicel Chiralcel® IB–3 50 x 4,6 mm; eluyente: n–heptano/isopropanol 50:50; tasa de flujo: 1 ml/min; detección UV: 220 nm].

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,54 min; MS (ESIpos): m /z = 482 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (1,40), –0,008 (16,00), 0,008 (9,77), 0,146 (1,40), 2,052 (1,18), 2,327 (2,15), 2,366 (1,93), 2,669 (2,36), 2,710 (2,15), 2,781 (0,75), 3,509 (0,64), 3,666 (1,07), 4,831 (0,97), 4,847 (0,97), 4,889 (1,29), 4,899 (1,29), 5,018 (2,36), 5,035 (4,08), 5,278 (0,64), 5,405 (0,75), 7,919 (7,30), 8,643 (1,83).

Ejemplo 286

(5RS,6RS)–5–{[(3S)–3–Fluoropirrolidin–1–il]carbonil}–6–(trifluorometil)–2–{[6–(trifluorometil)piridin–3–il]metil}–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (isómero 2)



(5RS,6RS)–5–{[(3S)–3–Fluoropirrolidin–1–il]carbonil}–6–(trifluorometil)–2–{[6–(trifluorometil)piridin–3–il]metil}–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (mezcla diastereomérica; 2 isómeros) se separó por HPLC preparativa quiral [preparación de la muestra: 200 mg disuelto en 5 ml de acetonitrilo/isopropanol (1:1); volumen de inyección: 0,15 ml; columna: Daicel Chiralcel® IB 5 µm, 250 x 30 mm; eluyente: n–heptano/isopropanol 50:50; tasa de flujo: 60 ml/min; temperatura 28 ºC; detección UV: 220 nm]. Después de la separación, se aislaron 69,8 mg de isómero 1, que se eluyó primero y 71,7 mg de isómero 2, que se eluyó más tarde.

Isómero 2:

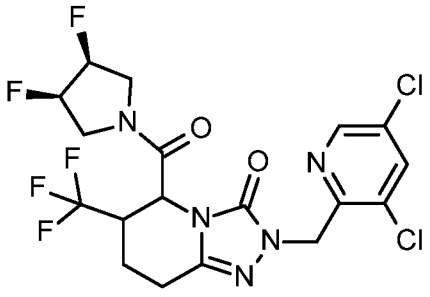
HPLC quiral analítica: R_t = 2,10 min, d. e. = 100% [columna: Daicel Chiralcel® IB–3 50 x 4,6 mm; eluyente: n–heptano/isopropanol 50:50; tasa de flujo: 1 ml/min; detección UV: 220 nm].

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,54 min; MS (ESIpos): m /z = 482 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (1,85), –0,008 (16,00), 0,008 (14,32), 0,146 (1,85), 1,967 (1,18), 2,028 (2,36), 2,044 (2,02), 2,327 (3,03), 2,366 (2,36), 2,524 (6,74), 2,587 (0,84), 2,669 (3,87), 2,710 (3,03), 2,767 (1,85), 3,376 (2,19), 3,394 (2,02), 3,422 (1,35), 3,535 (3,54), 3,561 (1,68), 3,589 (1,52), 3,607 (1,68), 3,766 (0,67), 4,099 (0,84), 4,121 (1,18), 4,145 (1,68), 4,187 (0,67), 4,930 (2,36), 4,939 (2,36), 4,963 (2,86), 4,977 (2,69), 5,024 (8,76), 5,036 (4,72), 5,280 (1,01), 5,383 (1,01), 5,413 (1,01), 5,514 (1,01), 7,918 (15,16), 7,921 (16,00), 8,644 (4,04).

Ejemplo 287

(5RS,6RS)–2–[(3,5–Dicloropiridin–2–il)metil]–5–{[(3R,4S)–3,4–difluoropirrolidin–1–il]carbonil}–6–(trifluorometil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (diastereómero 1; racemato)



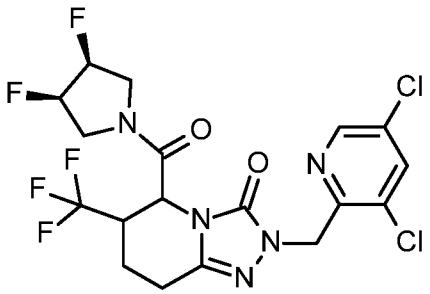
Ácido (5RS,6RS)–2–[(3,5–Dicloropiridin–2–il)metil]–3–oxo–6–(trifluorometil)–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (mezcla diastereomérica; 4 isómeros) (50,0 mg, 122 µmol) se cargó inicialmente en THF (2,0 ml) y HBTU (60,0 mg, 158 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (64 µl, 360 µmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 min, clorhidrato de (3R,4S)–3,4–difluoropirrolidina (20,9 mg, 146 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 41,0 mg (67% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,66 min; MS (ESIpos): m /z = 500 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (1,74), –0,008 (16,00), 0,008 (14,26), 0,146 (1,74), 1,937 (1,09), 2,021 (2,29), 2,073 (2,61), 2,328 (3,16), 2,366 (3,16), 2,603 (1,31), 2,625 (1,52), 2,669 (4,03), 2,710 (3,48), 2,740 (2,29), 2,756 (1,52), 3,503 (1,20), 3,650 (1,20), 3,699 (1,09), 3,716 (1,31), 3,818 (1,09), 3,847 (0,87), 4,057 (0,76), 4,398 (0,87), 4,918 (4,14), 4,932 (2,72), 4,989 (1,41), 5,027 (14,59), 5,047 (5,33), 5,087 (1,31), 5,255 (0,98), 5,356 (1,20), 5,462 (0,87), 8,255 (6,10), 8,260 (6,64), 8,557 (5,22).

Ejemplo 288

(5RS,6RS)–2–[(3,5–Dicloropiridin–2–il)metil]–5–{[(3R,4S)–3,4–difluoropirrolidin–1–il]carbonil}–6–(trifluorometil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (enantiómero 2)



(5RS,6RS)–2–[(3,5–Dicloropiridin–2–il)metil]–5–{[(3R,4S)–3,4–difluoropirrolidin–1–il]carbonil}–6–(trifluorometil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (diastereómero 1; racemato) se separó por HPLC preparativa quiral [preparación de la muestra: 40 mg disuelto en 3,5 ml de etanol (en un baño de ultrasonido); volumen de inyección: 0,80 ml; columna: Daicel Chiralcel® OX–H 5 µm, 250 x 20 mm; eluyente: etanol + 0,2% dietilamina; tasa de flujo: 15 ml/min; temperatura 55 ºC; detección UV: 220 nm]. Después de la separación, se aislaron 19,5 mg de enantiómero 1, que se eluyó primero y 18,4 mg de enantiómero 2, que se eluyó más tarde.

Enantiómero 2:

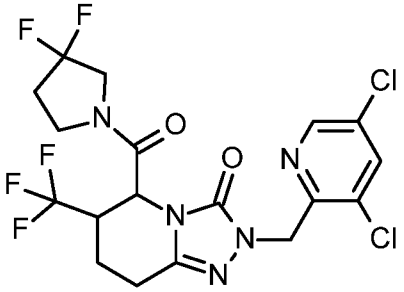
HPLC quiral analítica: R_t = 8,73 min, e.e. = 100% [columna: Daicel Chiralcel® OX–H–3 250 x 4,6 mm; eluyente: etanol + 0,2% dietilamina; tasa de flujo: 1 ml/min; detección UV: 220 nm].

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,70 min; MS (ESIpos): m /z = 500 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,150 (0,79), 0,146 (0,79), 1,234 (0,93), 1,936 (1,08), 2,006 (2,14), 2,022 (2,59), 2,077 (1,22), 2,327 (1,45), 2,366 (1,24), 2,605 (1,53), 2,626 (1,90), 2,670 (2,67), 2,710 (1,61), 2,741 (2,78), 2,756 (1,72), 2,784 (1,48), 3,504 (1,59), 3,524 (1,43), 3,586 (1,24), 3,632 (1,19), 3,651 (1,45), 3,699 (1,27), 3,717 (1,48), 3,732 (1,40), 3,783 (0,90), 3,830 (1,24), 3,848 (0,95), 3,901 (0,85), 4,102 (0,85), 4,396 (1,00), 4,918 (5,32), 4,933 (3,09), 4,989 (1,22), 5,027 (16,00), 5,047 (5,71), 5,086 (1,22), 5,264 (1,19), 5,355 (1,48), 5,447 (1,06), 8,255 (6,88), 8,260 (7,17), 8,559 (6,72).

Ejemplo 289

(5RS,6RS)–2–[(3,5–Dicloropiridin–2–il)metil]–5–[(3,3–difluoropirrolidin–1–il)carbonil]–6–(trifluorometil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (diastereómero 1, racemato)



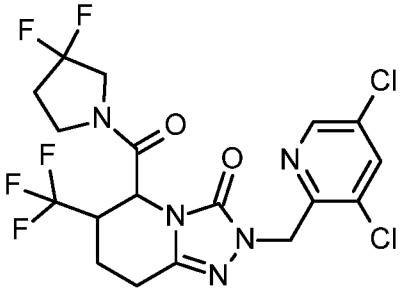
Ácido (5RS,6RS)–2–[(3,5–Dicloropiridin–2–il)metil]–3–oxo–6–(trifluorometil)–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (mezcla diastereomérica; 4 isómeros) (50,0 mg, 122 µmol) se cargó inicialmente en THF (2,0 ml) y HBTU (60,0 mg, 158 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (64 µl, 360 µmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 min, clorhidrato de 3,3–difluoropirrolidina (20,9 mg, 146 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 43,0 mg (71% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,75 min; MS (ESIpos): m /z = 500 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (1,23), –0,008 (10,09), 0,008 (9,95), 0,146 (1,15), 1,939 (1,51), 1,957 (2,16), 1,973 (2,52), 1,991 (2,31), 2,008 (1,59), 2,073 (4,40), 2,328 (2,16), 2,366 (2,52), 2,387 (1,51), 2,416 (1,80), 2,436 (1,73), 2,457 (1,66), 2,573 (2,81), 2,591 (2,45), 2,609 (2,38), 2,638 (2,31), 2,655 (3,10), 2,670 (3,75), 2,710 (2,16), 2,745 (2,81), 2,791 (1,51), 3,406 (2,16), 3,554 (1,66), 3,571 (3,24), 3,588 (3,82), 3,607 (1,59), 3,640 (0,86), 3,675 (3,03), 3,694 (2,16), 3,707 (2,88), 3,720 (2,23), 3,740 (1,73), 3,768 (1,01), 3,801 (2,59), 3,834 (2,31), 3,869 (1,95), 3,909 (1,37), 3,938 (0,72), 4,100 (0,94), 4,119 (2,02), 4,144 (1,87), 4,161 (0,86), 4,365 (0,79), 4,392 (1,30), 4,423 (1,15), 4,453 (0,58), 4,897 (3,82), 4,910 (3,68), 4,948 (4,25), 4,961 (4,18), 4,991 (1,95), 5,031 (16,00), 5,039 (13,91), 5,080 (1,73), 5,489 (0,50), 8,256 (7,86), 8,261 (8,65), 8,557 (9,01), 8,562 (8,86).

Ejemplo 290

(5RS,6RS)–2–[(3,5–Dicloropiridin–2–il)metil]–5–[(3,3–difluoropirrolidin–1–il)carbonil]–6–(trifluorometil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (enantiómero 2)



(5RS,6RS)–2–[(3,5–Dicloropiridin–2–il)metil]–5–[(3,3–difluoropirrolidin–1–il)carbonil]–6–(trifluorometil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (diastereómero 1, racemato) se separó por HPLC preparativa quiral [preparación de la muestra: 42 mg disuelto en 3,5 ml de etanol (en un baño de ultrasonido); volumen de inyección: 0,80 ml; columna: Daicel Chiralcel® OX–H 5 µm, 250 x 20 mm; eluyente: etanol + 0,2% dietilamina; tasa de flujo: 15 ml/min; temperatura 55 ºC; detección UV: 220 nm]. Después de la separación, se aislaron 17,9 mg de enantiómero 1, que se eluyó primero y 17,0 mg de enantiómero 2, que se eluyó más tarde.

Enantiómero 2:

HPLC quiral analítica: R_t = 9,89 min, e.e. = 100% [columna: Daicel Chiralcel® OZ–H–3 250 x 4,6 mm; eluyente: n–heptano/etanol 70:30 + 0,2% dietilamina; tasa de flujo: 1 ml/min; detección UV: 220 nm].

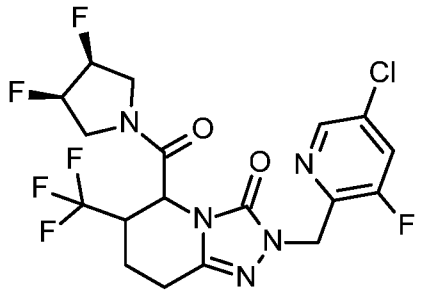
LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,74 min; MS (ESIpos): m /z = 500 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (1,99), 0,008 (16,00), 0,146 (2,21), 1,235 (1,40), 1,955 (2,06), 1,974 (2,36), 1,991 (2,36), 2,007 (1,84), 2,057 (2,21), 2,327 (3,24), 2,366 (3,61), 2,573 (2,80), 2,594 (2,29), 2,610 (2,29), 2,637 (2,29), 2,669 (4,87), 2,710 (3,17), 2,742 (2,58), 3,407 (2,14), 3,571 (3,32), 3,588 (3,69), 3,606 (1,55), 3,674 (3,10), 3,707 (2,95), 3,739 (1,84), 3,767 (1,18), 3,800 (2,51), 3,835 (2,43), 3,867 (1,92), 3,909 (1,33), 4,117 (1,92),

4,143 (1,92), 4,395 (1,25), 4,897 (3,47), 4,910 (3,61), 4,947 (4,13), 4,961 (4,13), 4,991 (2,06), 5,030 (15,48), 5,039 (13,20), 5,079 (1,47), 8,256 (8,85), 8,261 (9,00), 8,557 (9,88), 8,562 (9,51).

Ejemplo 291

(5RS,6RS)–2–[(5–cloro–3–fluoropiridin–2–il)metil]–5–{[(3R,4S)–3,4–difluoropirrolidin–1–il]carbonil}–6–(trifluorometil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (diastereómero 1, racemato)



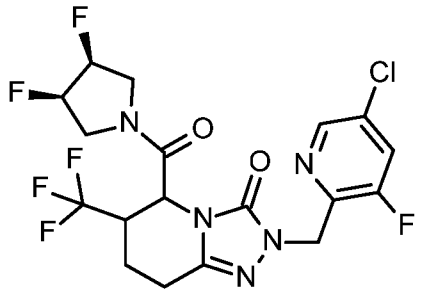
Ácido (5RS,6RS)–2–[(5–cloro–3–fluoropiridin–2–il)metil]–3–oxo–6–(trifluorometil)–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (mezcla diastereomérica; 4 isómeros) (50,0 mg, 127 µmol) se cargó inicialmente en THF (2,0 ml) y HBTU (62,5 mg, 165 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (66 µl, 380 µmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 min, clorhidrato de (3R,4S)–3,4–difluoropirrolidina (21,8 mg, 152 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 45,0 mg (73% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,56 min; MS (ESIpos): m /z = 484 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (1,28), –0,008 (16,00), 0,008 (8,30), 0,146 (1,22), 1,903 (1,42), 1,925 (1,69), 1,938 (1,22), 1,961 (1,01), 1,996 (2,90), 2,012 (3,31), 2,038 (1,35), 2,073 (5,00), 2,327 (2,03), 2,366 (2,36), 2,524 (9,18), 2,573 (1,49), 2,597 (1,42), 2,619 (2,16), 2,635 (1,69), 2,665 (2,70), 2,669 (2,84), 2,674 (2,84), 2,710 (3,38), 2,733 (3,31), 2,748 (2,23), 2,776 (1,76), 3,398 (1,55), 3,466 (1,08), 3,501 (1,69), 3,547 (1,96), 3,599 (1,49), 3,626 (1,22), 3,648 (1,69), 3,662 (1,69), 3,696 (1,62), 3,713 (1,42), 3,736 (1,55), 3,758 (1,01), 3,771 (1,01), 3,789 (1,15), 3,802 (1,22), 3,824 (1,62), 3,839 (1,42), 3,854 (1,08), 3,865 (0,88), 3,880 (0,95), 3,893 (1,15), 3,908 (0,95), 4,054 (0,95), 4,091 (0,95), 4,356 (0,88), 4,372 (1,08), 4,384 (1,15), 4,396 (1,35), 4,410 (1,01), 4,421 (0,88), 4,437 (0,88), 4,902 (5,20), 4,909 (6,01), 4,925 (4,39), 4,940 (1,62), 4,979 (13,37), 4,998 (4,93), 5,002 (4,59), 5,037 (1,28), 5,086 (0,47), 5,260 (1,49), 5,269 (1,49), 5,362 (1,89), 5,392 (1,62), 5,401 (1,62), 5,451 (1,22), 5,480 (1,22), 8,098 (5,60), 8,103 (5,74), 8,122 (5,67), 8,127 (5,60), 8,476 (6,35).

Ejemplo 292

(5RS,6RS)–2–[(5–cloro–3–fluoropiridin–2–il)metil]–5–{[(3R,4S)–3,4–difluoropirrolidin–1–il]carbonil}–6–(trifluorometil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (enantiómero 1)



(5RS,6RS)–2–[(5–cloro–3–fluoropiridin–2–il)metil]–5–{[(3R,4S)–3,4–difluoropirrolidin–1–il]carbonil}–6–(trifluorometil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (diastereómero 1, racemato) se separó por HPLC preparativa quiral [preparación de la muestra: 44 mg disuelto en 2 ml de acetonitrilo/etanol (1:1) + 0,2% dietilamina; volumen de inyección: 0,15 ml; columna: Daicel Chiralcel® IB 5 µm, 250 x 20 mm; eluyente: n–heptano/etanol 50:50; tasa de flujo: 20 ml/min; temperatura 30 ºC; detección UV: 220 nm]. Después de la separación, se aislaron 9,9 mg de enantiómero 1, que se eluyó primero y 11,9 mg de enantiómero 2, que se eluyó más tarde.

Enantiómero 1:

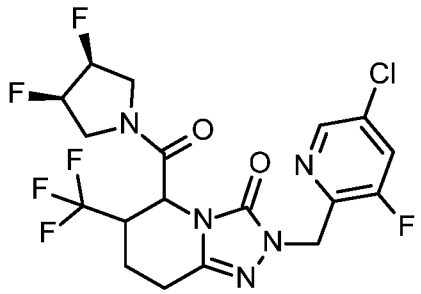
HPLC quiral analítica: R_t = 1,66 min, e.e. = 100% [columna: Daicel Chiralcel® IE–3 50 x 4,6 mm; eluyente: n–heptano/etanol 50:50 + 0,2% dietilamina; tasa de flujo: 1 ml/min; detección UV: 220 nm].

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,55 min; MS (ESIpos): m /z = 484 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (1,91), 0,008 (16,00), 0,146 (1,91), 1,109 (0,41), 1,236 (0,81), 1,904 (0,93), 1,926 (1,04), 1,961 (0,64), 1,997 (1,86), 2,013 (2,20), 2,057 (0,99), 2,327 (1,86), 2,366 (1,86), 2,596 (0,87), 2,620 (1,33), 2,635 (1,10), 2,670 (2,38), 2,710 (2,55), 2,734 (2,14), 2,749 (1,39), 2,777 (1,22), 3,269 (0,70), 3,399 (0,87), 3,468 (0,58), 3,501 (1,04), 3,556 (1,10), 3,600 (0,93), 3,628 (0,75), 3,650 (1,04), 3,663 (1,10), 3,698 (1,04), 3,713 (0,87), 3,736 (0,93), 3,770 (0,64), 3,790 (0,75), 3,826 (0,99), 3,840 (0,87), 3,854 (0,64), 3,881 (0,58), 3,895 (0,64), 3,908 (0,58), 4,054 (0,64), 4,100 (0,58), 4,356 (0,46), 4,372 (0,70), 4,398 (0,87), 4,410 (0,70), 4,438 (0,52), 4,903 (3,19), 4,909 (4,06), 4,925 (2,84), 4,941 (0,87), 4,979 (9,10), 5,002 (3,19), 5,037 (0,64), 5,260 (0,99), 5,362 (1,16), 5,401 (1,04), 5,481 (0,81), 8,098 (3,36), 8,103 (3,59), 8,122 (3,65), 8,127 (3,54), 8,477 (4,29).

Ejemplo 293

(5RS,6RS)–2–[(5–cloro–3–fluoropiridin–2–il)metil]–5–{[(3R,4S)–3,4–difluoropirrolidin–1–il]carbonil}–6–(trifluorometil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (enantiómero 2)



(5RS,6RS)–2–[(5–cloro–3–fluoropiridin–2–il)metil]–5–{[(3R,4S)–3,4–difluoropirrolidin–1–il]carbonil}–6–(trifluorometil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (diastereómero 1, racemato) se separó por HPLC preparativa quiral [preparación de la muestra: 44 mg disuelto en 2 ml de acetonitrilo/etanol (1:1) + 0,2% dietilamina; volumen de inyección: 0,15 ml; columna: Daicel Chiralcel® IB 5 µm, 250 x 20 mm; eluyente: n–heptano/etanol 50:50; tasa de flujo: 20 ml/min; temperatura 30 ºC; detección UV: 220 nm]. Después de la separación, se aislaron 9,9 mg de enantiómero 1, que se eluyó primero y 11,9 mg de enantiómero 2, que se eluyó más tarde.

Enantiómero 2:

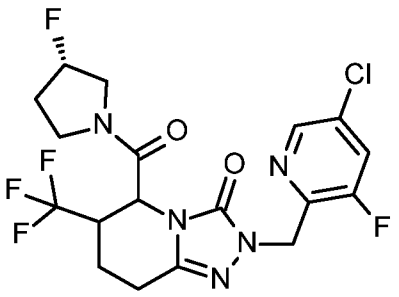
HPLC quiral analítica: R_t = 1,92 min, e.e. = 97% [columna: Daicel Chiralcel® IE–3 50 x 4,6 mm; eluyente: n–heptano/etanol 50:50 + 0,2% dietilamina; tasa de flujo: 1 ml/min; detección UV: 220 nm].

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,55 min; MS (ESIpos): m /z = 484 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (1,80), –0,008 (16,00), 0,008 (14,88), 0,146 (1,80), 1,074 (1,91), 1,091 (3,99), 1,110 (2,08), 1,233 (0,90), 1,904 (1,12), 1,925 (1,46), 1,961 (0,90), 1,997 (2,30), 2,013 (2,75), 2,057 (1,12), 2,327 (1,91), 2,366 (2,36), 2,599 (1,35), 2,619 (1,80), 2,637 (1,40), 2,669 (2,81), 2,710 (3,31), 2,734 (3,14), 2,750 (2,41), 2,776 (2,25), 3,466 (0,95), 3,510 (1,35), 3,556 (1,52), 3,599 (1,35), 3,624 (1,12), 3,649 (1,35), 3,662 (1,40), 3,697 (1,35), 3,713 (1,18), 3,736 (1,35), 3,759 (0,90), 3,770 (0,90), 3,790 (0,90), 3,802 (0,95), 3,825 (1,40), 3,840 (1,18), 3,894 (0,95), 3,908 (0,84), 4,054 (0,79), 4,092 (0,79), 4,356 (0,84), 4,396 (1,07), 4,903 (4,15), 4,912 (5,16), 4,925 (3,59), 4,945 (1,07), 4,979 (11,51), 4,998 (4,10), 5,038 (0,95), 5,270 (1,35), 5,363 (1,52), 5,402 (1,40), 5,481 (1,07), 8,098 (4,94), 8,103 (5,16), 8,122 (5,00), 8,127 (5,33), 8,478 (7,02).

Ejemplo 294

(5RS,6RS)–2–[(5–cloro–3–fluoropiridin–2–il)metil]–5–{[(3S)–3–fluoropirrolidin–1–il]carbonil}–6–(trifluorometil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (mezcla diastereomérica; 2 isómeros)



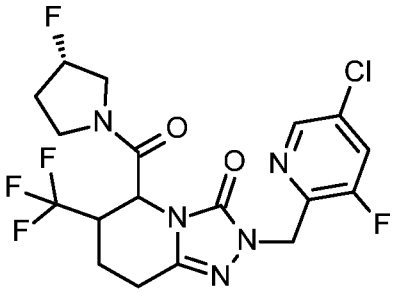
Ácido (5RS,6RS)–2–[(5–cloro–3–fluoropiridin–2–il)metil]–3–oxo–6–(trifluorometil)–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (mezcla diastereomérica; 4 isómeros) (50,0 mg, 127 µmol) se cargó inicialmente en THF (2,0 ml) y HBTU (62,5 mg, 165 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (66 µl, 380 µmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 min, clorhidrato de (3S)–3–fluoropirrolidina (19,1 mg, 152 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 39,0 mg (66% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,50 min; MS (ESIpos): m /z = 466 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (0,51), –0,008 (4,55), 0,008 (4,09), 0,146 (0,51), 1,250 (1,15), 1,257 (0,72), 1,266 (1,29), 1,271 (1,23), 1,288 (1,07), 1,899 (0,63), 1,913 (1,04), 1,933 (1,73), 1,954 (1,76), 1,968 (1,44), 1,994 (1,69), 2,010 (2,01), 2,018 (2,34), 2,033 (2,50), 2,047 (2,01), 2,068 (1,69), 2,082 (1,73), 2,107 (1,96), 2,148 (1,23), 2,228 (0,88), 2,242 (1,23), 2,288 (1,15), 2,327 (1,18), 2,366 (0,76), 2,524 (2,43), 2,570 (0,90), 2,592 (1,07), 2,614 (1,67), 2,670 (1,94), 2,690 (5,80), 2,710 (1,96), 2,728 (2,56), 2,741 (1,94), 2,770 (1,29), 2,783 (1,02), 3,269 (0,62), 3,298 (1,46), 3,315 (1,66), 3,333 (1,37), 3,343 (1,18), 3,362 (1,53), 3,378 (1,67), 3,391 (1,22), 3,409 (1,37), 3,471 (1,22), 3,498 (1,43), 3,528 (2,82), 3,550 (1,25), 3,565 (1,97), 3,619 (16,00), 3,663 (12,83), 3,793 (1,11), 3,802 (1,18), 3,819 (1,13), 3,845 (0,62), 4,006 (0,48), 4,038 (0,42), 4,090 (0,88), 4,123 (1,48), 4,146 (1,83), 4,170 (0,81), 4,809 (1,87), 4,825 (1,80), 4,854 (2,38), 4,864 (2,40), 4,874 (1,99), 4,884 (1,90), 4,922 (2,36), 4,937 (3,28), 4,976 (11,24), 4,997 (4,44), 5,018 (0,83), 5,034 (1,25), 5,278 (1,60), 5,379 (0,90), 5,411 (1,94), 5,511 (0,78), 5,533 (0,74), 8,097 (5,67), 8,102 (6,01), 8,121 (5,76), 8,126 (6,04), 8,478 (7,30).

Ejemplo 295

(5RS,6RS)–2–[(5–cloro–3–fluoropiridin–2–il)metil]–5–{[(3S)–3–fluoropirrolidin–1–il]carbonil}–6–(trifluorometil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (isómero 1)



(5RS,6RS)–2–[(5–cloro–3–fluoropiridin–2–il)metil]–5–{[(3S)–3–fluoropirrolidin–1–il]carbonil}–6–(trifluorometil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (mezcla diastereomérica; 2 isómeros) se separó por HPLC preparativa quiral [preparación de la muestra: 38 mg disuelto en 2 ml de acetonitrilo/etanol (1:1); volumen de inyección: 0,15 ml; columna: Daicel Chiralcel® ID 5 µm, 250 x 20 mm; eluyente: n–heptano/etanol 35:65 + 0,2% dietilamina; tasa de flujo: 20 ml/min; temperatura 25 ºC; detección UV: 220 nm]. Después de la separación, se aislaron 11,3 mg de isómero 1, que se eluyó primero y 13,0 mg de isómero 2, que se eluyó más tarde.

Isómero 1:

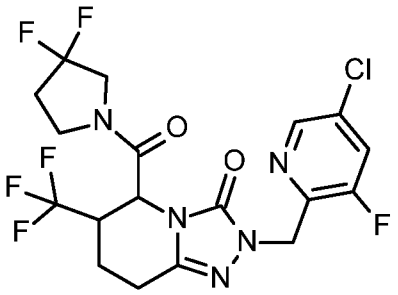
HPLC quiral analítica: R_t = 1,57 min, d. e. = 100% [columna: Daicel Chiralcel® ID–3 50 x 4,6 mm; eluyente: n–heptano/etanol 50:50 + 0,2% dietilamina; tasa de flujo: 1 ml/min; detección UV: 220 nm].

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,50 min; MS (ESIpos): m /z = 466 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (1,91), –0,008 (16,00), 0,008 (14,39), 0,146 (1,76), 0,866 (0,88), 0,886 (1,17), 0,904 (0,73), 1,233 (1,61), 1,912 (1,76), 1,933 (2,20), 1,947 (1,91), 2,003 (1,76), 2,018 (4,40), 2,033 (5,14), 2,108 (3,08), 2,242 (1,91), 2,290 (1,61), 2,327 (4,11), 2,366 (3,96), 2,523 (9,39), 2,569 (3,23), 2,595 (2,94), 2,614 (3,23), 2,670 (6,75), 2,710 (5,72), 2,738 (3,96), 2,782 (2,35), 3,366 (2,50), 3,411 (2,35), 3,471 (3,08), 3,497 (2,50), 3,662 (5,87), 3,684 (3,52), 3,717 (3,96), 3,740 (4,55), 3,802 (2,50), 3,819 (2,79), 3,846 (1,32), 3,998 (1,76), 4,039 (1,32), 4,056 (0,73), 4,091 (1,47), 4,124 (1,17), 4,155 (0,88), 4,809 (5,58), 4,824 (5,58), 4,854 (7,05), 4,864 (7,05), 4,932 (2,79), 4,971 (14,39), 4,975 (14,39), 4,996 (7,49), 5,000 (7,49), 5,015 (1,32), 5,039 (2,50), 5,277 (2,79), 5,410 (3,67), 5,532 (1,91), 8,097 (7,93), 8,102 (8,37), 8,121 (8,22), 8,126 (8,51), 8,478 (8,51).

Ejemplo 296

(5RS,6RS)–2–[(5–cloro–3–fluoropiridin–2–il)metil]–5–[(3,3–difluoropirrolidin–1–il)carbonil]–6–(trifluorometil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (diastereómero 1, racemato)



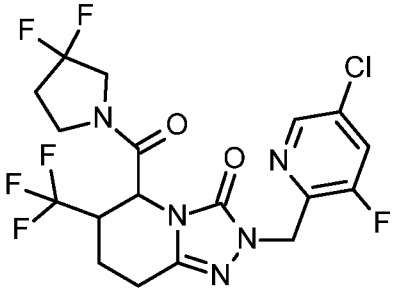
(5RS,6RS)–2–[(5–cloro–3–fluoropiridin–2–il)metil]–3–oxo–6–(trifluorometil)–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (mezcla diastereomérica; 4 isómeros) (50,0 mg, 127 µmol) se cargó inicialmente en THF (1,6 ml) y HBTU (62,5 mg, 165 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (66 µl, 380 µmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 min, clorhidrato de 3,3–difluoropirrolidina (21,8 mg, 152 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 48,0 mg (78% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,86 min; MS (ESIpos): m /z = 484 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (0,59), –0,008 (4,82), 0,008 (4,82), 0,146 (0,57), 1,253 (13,91), 1,269 (16,00), 1,279 (10,17), 1,294 (8,34), 1,928 (0,59), 1,947 (0,89), 1,963 (0,97), 1,981 (0,93), 1,997 (0,65), 2,049 (0,91), 2,073 (2,59), 2,328 (0,75), 2,367 (0,93), 2,389 (0,67), 2,409 (0,63), 2,419 (0,79), 2,439 (0,73), 2,460 (0,69), 2,523 (2,71), 2,576 (1,07), 2,591 (1,01), 2,608 (0,89), 2,632 (0,93), 2,649 (1,24), 2,665 (1,24), 2,670 (1,22), 2,711 (1,01), 2,736 (1,15), 2,781 (0,61), 3,114 (1,28), 3,131 (1,44), 3,143 (1,30), 3,160 (0,43), 3,539 (0,41), 3,552 (0,67), 3,570 (1,66), 3,591 (1,92), 3,603 (1,62), 3,613 (1,76), 3,630 (1,07), 3,672 (1,24), 3,688 (0,97), 3,707 (1,52), 3,733 (0,55), 3,771 (0,47), 3,805 (1,15), 3,838 (1,03), 3,863 (0,67), 3,880 (0,55), 3,904 (0,59), 4,100 (0,43), 4,118 (0,83), 4,144 (0,81), 4,390 (0,49), 4,422 (0,45), 4,888 (1,58), 4,902 (1,56), 4,940 (2,21), 4,953 (1,96), 4,984 (4,23), 4,992 (4,19), 5,031 (0,67), 7,050 (1,40), 7,177 (1,40), 7,304 (1,38), 8,099 (2,31), 8,104 (2,47), 8,123 (2,35), 8,128 (2,53), 8,477 (2,98), 8,481 (2,84).

Ejemplo 297

(5RS,6RS)–2–[(5–cloro–3–fluoropiridin–2–il)metil]–5–[(3,3–difluoropirrolidin–1–il)carbonil]–6–(trifluorometil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (enantiómero 2)



(5RS,6RS)–2–[(5–cloro–3–fluoropiridin–2–il)metil]–5–[(3,3–difluoropirrolidin–1–il)carbonil]–6–(trifluorometil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (diastereómero 1, racemato) se separó por HPLC preparativa quiral

[preparación de la muestra: 48 mg disuelto en 2 ml de acetonitrilo/metanol (1:1); volumen de inyección: 0,20 ml; columna: Daicel Chiralcel® IC 5 µm, 250 x 20 mm; eluyente: n–heptano/etanol 50:50; tasa de flujo: 20 ml/min; temperatura 30 ºC; detección UV: 220 nm]. Después de la separación, se aislaron 13,9 mg de enantiómero 1, que se eluyó primero y 16,2 mg de enantiómero 2, que se eluyó más tarde.

Enantiómero 2:

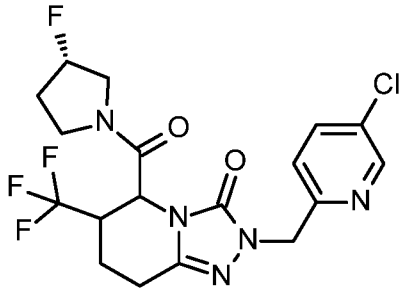
HPLC quiral analítica: R_t = 1,67 min, e.e. = 100% [columna: Daicel Chiralcel® IC–3 50 x 4,6 mm; eluyente: n–heptano/etanol 50:50; tasa de flujo: 1 ml/min; detección UV: 220 nm].

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,64 min; MS (ESIpos): m /z = 484 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,150 (3,80), 0,146 (2,40), 0,866 (1,00), 0,885 (1,40), 0,904 (0,80), 1,235 (1,00), 1,313 (0,80), 1,946 (1,80), 1,961 (1,80), 1,980 (1,80), 1,998 (1,60), 2,064 (2,20), 2,327 (12,60), 2,365 (16,00), 2,590 (3,00), 2,605 (2,80), 2,626 (2,60), 2,669 (6,80), 2,709 (7,60), 2,736 (2,00), 2,781 (1,20), 3,397 (2,60), 3,569 (2,20), 3,591 (2,00), 3,611 (1,40), 3,640 (1,00), 3,672 (2,00), 3,706 (2,60), 3,773 (1,00), 3,804 (1,80), 3,836 (1,80), 3,861 (1,40), 3,903 (1,20), 3,998 (1,20), 4,117 (1,40), 4,143 (1,40), 4,391 (1,20), 4,415 (1,00), 4,888 (2,60), 4,902 (2,60), 4,941 (3,80), 4,953 (2,60), 4,985 (6,80), 5,031 (1,00), 8,103 (3,00), 8,127 (3,20), 8,482 (3,40).

Ejemplo 298

(5RS,6RS)–2–[(5–cloropiridin–2–il)metil]–5–{[(3S)–3–fluoropirrolidin–1–il]carbonil}–6–(trifluorometil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (mezcla diastereomérica; 2 isómeros)



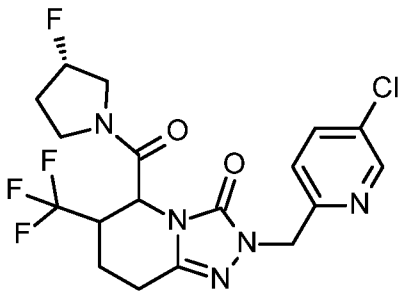
Ácido (5RS,6RS)–2–[(5–cloropiridin–2–il)metil]–3–oxo–6–(trifluorometil)–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (mezcla diastereomérica; 4 isómeros) (47,0 mg, 125 µmol) se cargó inicialmente en THF (2,0 ml) y HBTU (61,5 mg, 162 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (65 µl, 370 µmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 min, clorhidrato de (3S)–3–fluoropirrolidina (18,8 mg, 150 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 31,0 mg (55% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,44 min; MS (ESIpos): m /z = 448 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (1,01), –0,008 (8,66), 0,008 (8,56), 0,146 (1,01), 1,385 (1,47), 1,946 (1,67), 1,968 (2,28), 2,007 (1,67), 2,045 (3,59), 2,060 (3,29), 2,073 (3,14), 2,110 (2,53), 2,144 (1,72), 2,245 (1,52), 2,290 (1,42), 2,328 (2,58), 2,366 (1,87), 2,611 (1,06), 2,669 (3,29), 2,710 (2,73), 2,762 (2,84), 2,805 (1,42), 3,369 (2,28), 3,468 (1,16), 3,509 (1,57), 3,535 (3,34), 3,562 (1,22), 3,615 (1,82), 3,648 (1,57), 3,670 (2,58), 3,740 (1,87), 3,769 (1,42), 3,805 (0,96), 3,824 (1,06), 4,099 (0,96), 4,126 (1,52), 4,150 (1,97), 4,175 (0,86), 4,831 (2,08), 4,847 (2,13), 4,883 (2,94), 4,893 (3,85), 4,915 (6,73), 4,923 (16,00), 4,934 (14,53), 4,954 (3,80), 4,969 (3,24), 4,994 (0,61), 5,142 (0,61), 5,279 (1,82), 5,411 (2,18), 5,513 (0,96), 5,947 (0,51), 7,206 (4,66), 7,218 (3,29), 7,227 (7,80), 7,239 (3,34), 7,249 (3,09), 7,920 (5,57), 7,926 (6,38), 7,941 (5,42), 7,947 (6,08), 8,574 (9,52), 8,580 (8,46).

Ejemplo 299

(5RS,6RS)–2–[(5–cloropiridin–2–il)metil]–5–{[(3S)–3–fluoropirrolidin–1–il]carbonil}–6–(trifluorometil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (isómero 2)



(5RS,7RS)–2–[(5–cloropiridin–2–il)metil]–5–{[(3S)–3–fluoropirrolidin–1–il]carbonil}–6–(trifluorometil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (mezcla diastereomérica; 2 isómeros) se separó por HPLC preparativa quiral [preparación de la muestra: 30 mg disuelto en 3 ml de metanol/éter ter–butilmetílico (2:1); volumen de inyección: 1,00 ml; columna: Daicel Chiralcel® IB 5 µm, 250 x 20 mm; eluyente: metanol/éter ter–butilmetílico 10:90; tasa de flujo: 20 ml/min; temperatura 30 ºC; detección UV: 270 nm]. Después de la separación, se aislaron 11,1 mg de isómero 1, que se eluyó primero y 11,3 mg de isómero 2, que se eluyó más tarde.

Isómero 2:

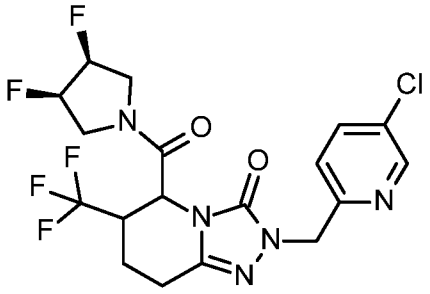
HPLC quiral analítica: R_t = 6,44 min, d. e. = 100% [columna: Daicel Chiralcel® IB 50 x 4,6 mm; eluyente: metanol/éter ter–butilmetílico 10:90; tasa de flujo: 1 ml/min; detección UV: 220 nm].

LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,77 min; MS (ESIpos): m /z = 448 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (1,82), –0,008 (16,00), 0,008 (15,36), 0,146 (1,87), 1,186 (8,95), 1,427 (2,97), 1,946 (1,36), 1,968 (1,36), 1,981 (1,15), 2,030 (1,40), 2,046 (3,27), 2,060 (3,18), 2,077 (1,91), 2,110 (1,82), 2,126 (1,53), 2,146 (1,49), 2,257 (1,10), 2,292 (1,02), 2,327 (1,49), 2,366 (1,19), 2,524 (2,97), 2,592 (0,64), 2,610 (0,98), 2,633 (1,06), 2,655 (1,87), 2,670 (1,91), 2,689 (0,89), 2,710 (1,78), 2,760 (1,82), 2,775 (2,08), 2,803 (1,02), 2,819 (1,23), 3,370 (1,02), 3,406 (0,98), 3,416 (1,02), 3,469 (1,40), 3,504 (1,70), 3,648 (1,78), 3,670 (3,44), 3,705 (1,70), 3,726 (1,53), 3,744 (2,04), 3,767 (1,32), 3,805 (1,36), 3,824 (1,36), 3,849 (0,59), 4,013 (0,72), 4,036 (0,59), 4,107 (0,68), 4,131 (0,64), 4,831 (3,10), 4,846 (3,06), 4,883 (4,20), 4,892 (4,37), 4,915 (6,49), 4,921 (6,88), 4,932 (11,50), 4,946 (2,38), 4,962 (0,51), 4,974 (0,42), 5,278 (1,53), 5,409 (1,99), 5,532 (1,06), 7,207 (4,20), 7,228 (7,60), 7,249 (3,44), 7,922 (4,12), 7,928 (4,07), 7,943 (3,95), 7,949 (3,90), 8,573 (5,26), 8,579 (5,22).

Ejemplo 300

(5RS,6RS)–2–[(5–cloropiridin–2–il)metil]–5–{[(3R,4S)–3,4–difluoropirrolidin–1–il]carbonil}–6–(trifluorometil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (diastereómero 1; racemato)



Ácido (5RS,6RS)–2–[(5–cloropiridin–2–il)metil]–3–oxo–6–(trifluorometil)–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (mezcla diastereomérica; 4 isómeros) (47,0 mg, 125 µmol) se cargó inicialmente en THF (2,0 ml) y HBTU (61,5 mg, 162 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (65 µl, 370 µmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 min, clorhidrato de (3R,4S)–3,4–difluoropirrolidina (21,5 mg, 150 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 34,0 mg (59% de la teoría) del compuesto del título.

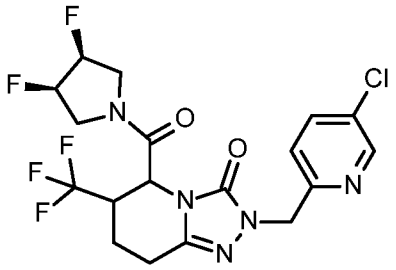
LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,50 min; MS (ESIpos): m /z = 466 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (0,67), –0,008 (6,04), 0,008 (5,59), 0,146 (0,67), 1,924 (0,61), 1,938 (1,03), 1,960 (1,34), 1,973 (0,97), 2,006 (1,18), 2,021 (2,58), 2,038 (2,61), 2,053 (1,58), 2,067 (0,94), 2,327 (1,21), 2,366 (1,34), 2,523 (3,25), 2,593 (0,61), 2,613 (0,91), 2,635 (0,91), 2,655 (1,67), 2,669 (2,16), 2,696 (0,94), 2,709

(2,58), 2,725 (0,79), 2,767 (2,37), 2,782 (1,58), 2,811 (1,28), 2,825 (0,70), 3,399 (0,97), 3,411 (1,00), 3,423 (1,00), 3,436 (0,97), 3,473 (0,88), 3,508 (1,28), 3,553 (1,43), 3,563 (1,40), 3,592 (1,15), 3,604 (1,15), 3,633 (0,88), 3,653 (1,24), 3,667 (1,18), 3,686 (0,76), 3,702 (1,21), 3,718 (1,03), 3,727 (1,03), 3,738 (1,31), 3,761 (0,85), 3,774 (0,91), 3,792 (0,85), 3,805 (0,82), 3,828 (1,06), 3,844 (0,85), 3,859 (0,76), 3,871 (0,61), 3,885 (0,64), 3,900 (0,76), 3,914 (0,76), 4,060 (0,67), 4,098 (0,67), 4,365 (0,70), 4,380 (0,76), 4,392 (0,76), 4,403 (0,85), 4,418 (0,76), 4,430 (0,70), 4,446 (0,64), 4,903 (1,03), 4,923 (11,69), 4,935 (16,00), 4,944 (4,98), 4,950 (4,43), 4,978 (0,67), 5,120 (0,49), 5,134 (0,43), 5,244 (0,97), 5,256 (1,09), 5,265 (1,28), 5,273 (1,00), 5,311 (0,76), 5,322 (0,91), 5,358 (1,34), 5,389 (1,09), 5,397 (1,09), 5,462 (0,91), 5,478 (0,91), 7,210 (3,28), 7,225 (3,89), 7,231 (3,83), 7,245 (4,01), 7,923 (3,73), 7,930 (3,58), 7,945 (3,64), 7,948 (3,46), 8,573 (4,61), 8,579 (4,37).

Ejemplo 301

(5RS,6RS)–2–[(5–cloropiridin–2–il)metil]–5–{[(3R,4S)–3,4–difluoropirrolidin–1–il]carbonil}–6–(trifluorometil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (enantiómero 2)



Ácido (5RS,6RS)–2–[(5–cloropiridin–2–il)metil]–3–oxo–6–(trifluorometil)–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (diastereómero 1, racemato) se separó por HPLC preparativa quiral [preparación de la muestra: 34 mg disuelto en 3 ml de metanol/éter ter–butilmetílico (3:1); volumen de inyección: 1,00 ml; columna: Daicel Chiralcel® IB 5 µm, 250 x 20 mm; eluyente: metanol/éter ter–butilmetílico 10:90; tasa de flujo: 15 ml/min; temperatura 30 ºC; detección UV: 270 nm]. Después de la separación, se aislaron 15,3 mg de enantiómero 1, que se eluyó primero y 14,3 mg de enantiómero 2, que se eluyó más tarde.

Enantiómero 2:

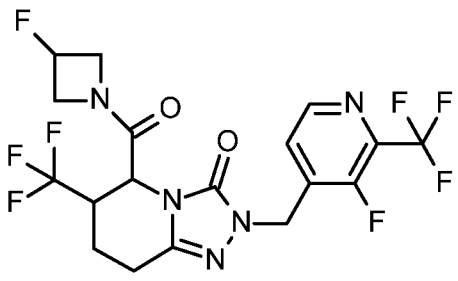
HPLC quiral analítica: R_t = 5,58 min, e.e. = 100% [columna: Daicel Chiralcel® IB 50 x 4,6 mm; eluyente: metanol/éter ter–butilmetílico 10:90; tasa de flujo: 1 ml/min; detección UV: 220 nm].

LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,80 min; MS (ESIpos): m /z = 466 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (1,57), –0,008 (13,32), 0,008 (12,83), 0,146 (1,53), 1,186 (13,39), 1,427 (0,94), 1,925 (0,52), 1,938 (0,87), 1,960 (1,15), 1,973 (0,80), 2,007 (1,08), 2,022 (2,54), 2,038 (2,57), 2,053 (1,57), 2,078 (0,97), 2,327 (1,11), 2,366 (0,90), 2,593 (0,56), 2,612 (0,90), 2,636 (0,90), 2,655 (1,60), 2,670 (2,02), 2,695 (0,90), 2,710 (2,26), 2,769 (2,19), 2,783 (1,43), 2,812 (1,18), 3,423 (0,97), 3,437 (0,90), 3,472 (0,80), 3,508 (1,18), 3,555 (1,25), 3,593 (1,04), 3,632 (0,87), 3,653 (1,18), 3,668 (1,18), 3,687 (0,70), 3,702 (1,11), 3,718 (0,94), 3,727 (0,80), 3,739 (1,22), 3,761 (0,63), 3,774 (0,70), 3,793 (0,80), 3,805 (0,80), 3,828 (1,01), 3,846 (0,80), 3,860 (0,73), 3,885 (0,63), 3,900 (0,80), 3,914 (0,63), 4,061 (0,63), 4,098 (0,66), 4,367 (0,56), 4,380 (0,70), 4,392 (0,70), 4,408 (0,87), 4,418 (0,73), 4,430 (0,70), 4,446 (0,56), 4,923 (11,65), 4,935 (16,00), 4,946 (6,99), 5,244 (0,90), 5,256 (0,97), 5,266 (1,08), 5,322 (0,77), 5,358 (1,25), 5,389 (0,97), 5,440 (0,66), 5,463 (0,87), 5,479 (0,83), 7,211 (3,41), 7,225 (3,58), 7,231 (3,90), 7,246 (3,62), 7,924 (3,44), 7,927 (3,41), 7,930 (3,34), 7,945 (3,27), 7,949 (3,23), 7,951 (3,20), 8,573 (5,39), 8,579 (5,25).

Ejemplo 302

(5RS,6RS)–5–[(3–Fluoroazetidin–1–il)carbonil]–2–{[3–fluoro–2–(trifluorometil)piridin–4–il]metil}–6–(trifluorometil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (diastereómero 1, racemato)



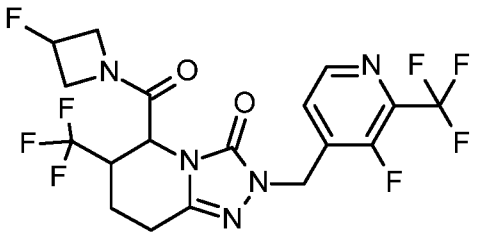
(5RS,6RS)–2–{[3–Fluoro–2–(trifluorometil)piridin–4–il]metil}–3–oxo–6–(trifluorometil)–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (mezcla diastereomérica; 4 isómeros) (96,0 mg, 224 µmol) se cargó inicialmente en THF (2,0 ml) y HBTU (111 mg, 291 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (120 µl, 670 µmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 min, clorhidrato de 3–fluoroazetidina (30,0 mg, 269 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 25,0 mg (23% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,61 min; MS (ESIpos): m /z = 486 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (1,95), –0,008 (16,00), 0,008 (14,87), 0,146 (2,03), 1,995 (1,95), 2,073 (2,18), 2,327 (3,15), 2,366 (3,00), 2,523 (7,21), 2,670 (3,68), 2,710 (3,31), 2,767 (2,18), 2,783 (1,20), 2,812 (1,05), 3,379 (1,13), 3,973 (1,13), 4,000 (1,20), 4,032 (1,05), 4,229 (1,13), 4,252 (1,43), 4,560 (0,90), 4,654 (2,85), 4,666 (4,36), 4,677 (2,63), 4,867 (0,68), 5,086 (6,91), 5,100 (5,93), 5,371 (0,83), 5,560 (0,90), 7,566 (2,70), 7,579 (5,18), 7,592 (2,70), 8,571 (5,18), 8,583 (5,11).

Ejemplo 303

(5RS,6RS)–5–[(3–Fluoroazetidin–1–il)carbonil]–2–{[3–fluoro–2–(trifluorometil)piridin–4–il]metil}–6–(trifluorometil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (enantiómero 1)



(5RS,6RS)–5–[(3–Fluoroazetidin–1–il)carbonil]–2–{[3–fluoro–2–(trifluorometil)piridin–4–il]metil}–6–(trifluorometil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (diastereómero 1, racemato) se separó por HPLC preparativa quiral [preparación de la muestra: 23 mg disuelto en isopropanol/diclorometano/n–heptano (3:1:2); volumen de inyección: 0,50 ml; columna: Daicel Chiralcel® IB 5 µm, 250 x 30 mm; eluyente: n–heptano/isopropanol 60:40; tasa de flujo: 60 ml/min; temperatura 40 ºC; detección UV: 220 nm]. Después de la separación, se aislaron 10,5 mg de enantiómero 1, que se eluyó primero y 11,8 mg de enantiómero 2, que se eluyó más tarde.

Enantiómero 1:

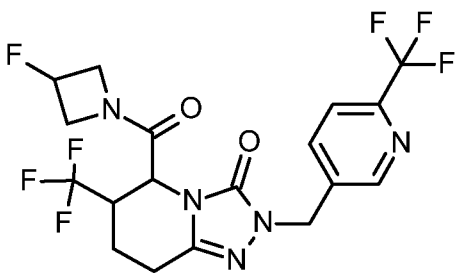
HPLC quiral analítica: R_t = 4,70 min, e.e. = 100% [columna: Daicel Chiralcel® IB–3 50 x 4,6 mm; eluyente: n–heptano/isopropanol 60:40; tasa de flujo: 1 ml/min; detección UV: 220 nm].

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,59 min; MS (ESIpos): m /z = 486 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (1,52), –0,008 (16,00), 0,146 (1,68), 1,994 (2,48), 2,047 (2,08), 2,327 (2,96), 2,366 (3,04), 2,670 (4,24), 2,710 (3,76), 2,767 (2,96), 2,811 (1,68), 3,968 (1,44), 3,999 (1,52), 4,030 (1,44), 4,229 (1,60), 4,252 (2,08), 4,567 (1,12), 4,625 (1,04), 4,654 (4,16), 4,666 (5,92), 4,679 (3,44), 4,815 (0,80), 5,087 (9,44), 5,100 (8,16), 5,369 (1,12), 5,560 (0,96), 7,566 (3,52), 7,579 (6,40), 7,592 (3,84), 8,571 (6,48), 8,583 (6,40).

Ejemplo 304

(5RS,6RS)–5–[(3–Fluoroazetidin–1–il)carbonil]–6–(trifluorometil)–2–{[6–(trifluorometil)piridin–3–il]metil}–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (diastereómero 1, racemato)



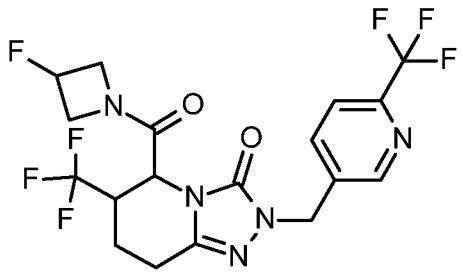
Ácido (5RS,6RS)–3–Oxo–6–(trifluorometil)–2–{[6–(trifluorometil)piridin–3–il]metil}–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (mezcla diastereomérica; 4 isómeros) (54,0 mg, 132 µmol) se cargó inicialmente en THF (2,0 ml) y HBTU (64,9 mg, 171 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (69 µl, 390 µmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 min, clorhidrato de 3–fluoroazetidina (17,6 mg, 158 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 47,9 mg (78% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,52 min; MS (ESIpos): m /z = 468 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (1,77), –0,008 (16,00), 0,008 (12,72), 0,146 (1,77), 0,886 (0,42), 1,969 (1,43), 1,983 (1,77), 2,040 (1,52), 2,073 (1,43), 2,327 (2,78), 2,366 (3,54), 2,523 (7,75), 2,669 (4,04), 2,710 (3,12), 2,756 (1,85), 2,771 (1,18), 2,797 (0,93), 3,965 (0,93), 3,999 (0,93), 4,028 (0,84), 4,065 (0,67), 4,224 (1,01), 4,246 (1,09), 4,272 (1,18), 4,304 (1,09), 4,569 (0,67), 4,642 (2,53), 4,656 (3,87), 4,666 (2,61), 4,821 (0,51), 5,030 (7,33), 5,044 (7,49), 5,418 (0,67), 5,560 (0,67), 7,921 (12,46), 8,652 (4,63).

Ejemplo 305

(5RS,6RS)–5–[(3–Fluoroazetidin–1–il)carbonil]–6–(trifluorometil)–2–{[6–(trifluorometil)piridin–3–il]metil}–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (enantiómero 2)



(5RS,6RS)–5–[(3–Fluoroazetidin–1–il)carbonil]–6–(trifluorometil)–2–{[6–(trifluorometil)piridin–3–il]metil}–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (diastereómero 1; racemato) se separó por HPLC preparativa quiral [preparación de la muestra: 46 mg disuelto en acetonitrilo/etanol (3:1); volumen de inyección: 0,30 ml; columna: Daicel Chiralcel® IE 5 µm, 250 x 30 mm; eluyente: n–heptano/etanol 50:50; tasa de flujo: 15 ml/min; temperatura 30 ºC; detección UV: 210 nm]. Después de la separación, se aislaron 16,9 mg de isómero 1, que se eluyó primero y 21,7 mg de isómero 2, que se eluyó más tarde.

Enantiómero 2:

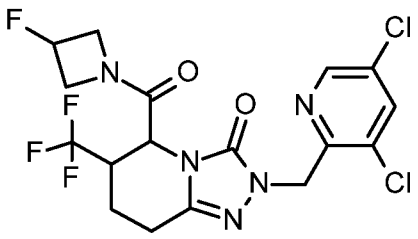
HPLC quiral analítica: R_t = 2,09 min, e.e. = 100% [columna: Daicel Chiralcel® IE–3 50 x 4,6 mm; eluyente: n–heptano/etanol 50:50; tasa de flujo: 1 ml/min; detección UV: 220 nm].

LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,80 min; MS (ESIpos): m /z = 468 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (0,84), 0,008 (5,48), 0,146 (0,75), 1,100 (0,66), 1,235 (1,33), 1,950 (1,51), 1,968 (1,99), 1,984 (2,44), 2,001 (1,63), 2,040 (1,99), 2,327 (1,45), 2,366 (1,36), 2,524 (6,48), 2,670 (3,22), 2,710 (1,51), 2,738 (1,60), 2,754 (2,71), 2,771 (1,66), 2,797 (1,33), 2,813 (0,69), 3,936 (0,75), 3,967 (1,27), 3,998 (1,36), 4,030 (1,18), 4,061 (0,84), 4,224 (1,39), 4,244 (1,54), 4,274 (1,66), 4,304 (1,51), 4,471 (0,75), 4,485 (0,78), 4,526 (0,72), 4,540 (0,69), 4,567 (0,96), 4,595 (0,72), 4,643 (3,59), 4,655 (5,06), 4,666 (3,28), 4,821 (0,72), 4,849 (0,72), 4,873 (0,66), 5,030 (9,94), 5,045 (9,76), 5,372 (0,90), 5,418 (0,87), 5,515 (0,90), 5,561 (0,87), 7,922 (16,00), 8,653 (6,24).

Ejemplo 306

(5RS,6RS)–2–[(3,5–Dicloropiridin–2–il)metil]–5–[(3–fluoroazetidin–1–il)carbonil]–6–(trifluorometil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (diastereómero 1, racemato)

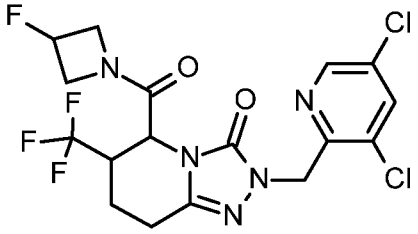


Ácido (5RS,6RS)–2–[(3,5–Dicloropiridin–2–il)metil]–3–oxo–6–(trifluorometil)–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (mezcla diastereomérica; 4 isómeros) (50,0 mg, 122 µmol) se cargó inicialmente en THF (2,0 ml) y HBTU (60,0 mg, 158 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (64 µl, 360 µmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 min, clorhidrato de 3–fluoroazetidina (16,3 mg, 146 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 45,3 mg (80% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,82 min; MS (ESIpos): m /z = 468 $[M+H]^+$

Ejemplo 307

(5RS,6RS)–2–[(3,5–Dicloropiridin–2–il)metil]–5–[(3–fluoroazetidin–1–il)carbonil]–6–(trifluorometil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (enantiómero 1)



(5RS,6RS)–2–[(3,5–Dicloropiridin–2–il)metil]–5–[(3–fluoroazetidin–1–il)carbonil]–6–(trifluorometil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (diastereómero 1; racemato) se separó por HPLC preparativa quiral [preparación de la muestra: 40 mg disuelto en acetonitrilo/etanol (3:1); volumen de inyección: 0,40 ml; columna: Daicel Chiralcel® IE 5 µm, 250 x 30 mm; eluyente: n–heptano/etanol 50:50; tasa de flujo: 15 ml/min; temperatura 25 ºC; detección UV: 210 nm]. Después de la separación, se aislaron 17,6 mg de enantiómero 1, que se eluyó primero y 18,1 mg de enantiómero 2, que se eluyó más tarde.

Enantiómero 1:

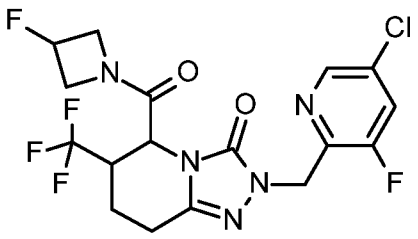
HPLC quiral analítica: R_t = 2,65 min, e.e. = 100% [columna: Daicel Chiralcel® IE–3 50 x 4,6 mm; eluyente: n–heptano/etanol 50:50; tasa de flujo: 1 ml/min; detección UV: 220 nm].

LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,82 min; MS (ESIpos): m /z = 468 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (1,90), –0,008 (16,00), 0,008 (14,18), 0,146 (1,90), 1,235 (0,78), 1,964 (1,56), 2,064 (1,56), 2,327 (3,46), 2,366 (3,29), 2,523 (7,87), 2,669 (3,37), 2,710 (4,06), 2,728 (2,25), 2,745 (1,21), 2,772 (1,21), 3,958 (1,12), 3,984 (1,04), 4,018 (1,04), 4,243 (1,73), 4,543 (0,86), 4,609 (3,03), 4,623 (3,55), 4,631 (2,77), 4,800 (0,69), 5,037 (9,51), 5,046 (7,26), 5,411 (0,78), 5,548 (0,69), 8,258 (5,97), 8,263 (6,31), 8,556 (4,06).

Ejemplo 308

(5RS,6RS)–2–[(5–cloro–3–fluoropiridin–2–il)metil]–5–[(3–fluoroazetidin–1–il)carbonil]–6–(trifluorometil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (diastereómero 1; racemato)



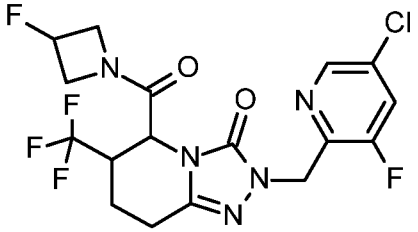
(5RS,6RS)–2–[(5–cloro–3–fluoropiridin–2–il)metil]–3–oxo–6–(trifluorometil)–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (mezcla diastereomérica; 4 isómeros) (50,0 mg, 127 µmol) se cargó inicialmente en THF (2,0 ml) y HBTU (62,5 mg, 165 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (66 µl, 380 µmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 min, clorhidrato de 3–fluoroazetidina (17,0 mg, 152 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 37,0 mg (65% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,46 min; MS (ESIpos): m /z = 452 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (1,64), –0,008 (15,18), 0,008 (15,69), 0,146 (1,85), 1,921 (2,87), 1,942 (3,28), 1,956 (4,00), 2,053 (3,28), 2,327 (3,08), 2,366 (2,56), 2,589 (2,36), 2,635 (3,79), 2,650 (4,00), 2,669 (4,31), 2,710 (4,51), 2,720 (5,54), 2,735 (3,49), 2,764 (2,56), 3,925 (1,54), 3,957 (2,46), 3,987 (2,46), 4,017 (2,26), 4,048 (1,44), 4,215 (2,36), 4,240 (2,87), 4,268 (2,77), 4,297 (2,87), 4,465 (1,44), 4,555 (1,74), 4,601 (6,67), 4,610 (8,62), 4,616 (8,82), 4,766 (1,13), 4,779 (1,33), 4,804 (1,44), 4,841 (1,33), 4,856 (1,44), 4,990 (16,00), 5,000 (14,46), 5,415 (1,85), 5,549 (1,74), 8,104 (8,31), 8,129 (8,41), 8,476 (11,59).

Ejemplo 309

(5RS,6RS)–2–[(5–cloro–3–fluoropiridin–2–il)metil]–5–[(3–fluoroazetidin–1–il)carbonil]–6–(trifluorometil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (enantiómero 2)



(5RS,6RS)–2–[(5–cloro–3–fluoropiridin–2–il)metil]–5–[(3–fluoroazetidin–1–il)carbonil]–6–(trifluorometil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (diastereómero 1, racemato) se separó por HPLC preparativa quiral [preparación de la muestra: 36 mg disuelto en 3 ml de etanol; volumen de inyección: 0,80 ml; columna: Daicel Chiralcel® OX–H 5 µm, 250 x 20 mm; eluyente: etanol + 0,2% dietilamina; tasa de flujo: 15 ml/min; temperatura 55 ºC; detección UV: 235 nm]. Después de la separación, se aislaron 13,7 mg de enantiómero 1, que se eluyó primero y 11,7 mg de enantiómero 2, que se eluyó más tarde.

Enantiómero 2:

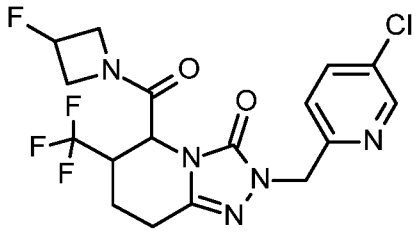
HPLC quiral analítica: R_t = 7,56 min, e.e. = 100% [columna: Daicel Chiralcel® OZ–H 50 x 4,6 mm; eluyente: n–heptano/etanol 70:30 + 0,2% dietilamina; tasa de flujo: 1 ml/min; detección UV: 220 nm].

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,46 min; MS (ESIpos): m /z = 452 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (1,44), –0,008 (13,25), 0,146 (1,40), 1,236 (0,90), 1,922 (2,61), 1,941 (3,15), 1,956 (3,65), 1,972 (2,25), 2,052 (3,34), 2,327 (2,03), 2,366 (1,94), 2,590 (2,03), 2,634 (3,61), 2,650 (3,70), 2,669 (3,02), 2,703 (2,93), 2,710 (3,65), 2,719 (5,18), 2,735 (3,11), 2,763 (2,52), 2,778 (1,31), 3,870 (0,41), 3,927 (1,22), 3,959 (2,34), 3,986 (2,52), 4,018 (2,16), 4,055 (1,44), 4,172 (1,08), 4,184 (1,26), 4,214 (2,12), 4,238 (2,66), 4,266 (2,75), 4,295 (2,66), 4,314 (1,26), 4,343 (0,90), 4,467 (1,31), 4,481 (1,35), 4,518 (1,26), 4,533 (1,31), 4,552 (1,62), 4,583 (1,08), 4,601 (6,40), 4,610 (8,34), 4,616 (8,88), 4,622 (7,44), 4,790 (0,99), 4,805 (1,17), 4,832 (1,17), 4,856 (1,17), 4,884 (0,95), 4,990 (16,00), 5,000 (14,38), 5,371 (1,53), 5,414 (1,58), 5,513 (1,53), 5,556 (1,49), 8,104 (6,81), 8,128 (6,99), 8,476 (8,16).

Ejemplo 310

(5RS,6RS)–2–[(5–cloropiridin–2–il)metil]–5–[(3–fluoroazetidin–1–il)carbonil]–6–(trifluorometil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (diastereómero 1, racemato)



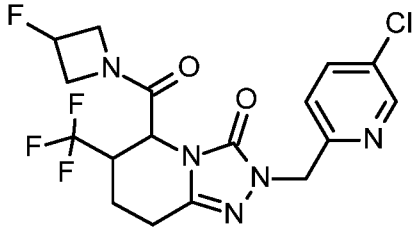
(5RS,6RS)–2–[(5–cloropiridin–2–il)metil]–3–oxo–6–(trifluorometil)–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (mezcla diastereomérica; 4 isómeros) (47,0 mg, 125 µmol) se cargó inicialmente en THF (2,0 ml) y HBTU (61,5 mg, 162 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (65 µl, 370 µmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 min, clorhidrato de 3–fluoroazetidina (16,7 mg, 150 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 30,0 mg (55% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,40 min; MS (ESIpos): m /z = 434 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (2,09), –0,008 (15,63), 0,008 (16,00), 0,146 (2,02), 1,953 (1,79), 1,973 (2,09), 1,986 (2,54), 2,073 (3,44), 2,327 (2,32), 2,366 (2,09), 2,670 (4,34), 2,710 (2,32), 2,734 (1,87), 2,751 (3,29), 2,768 (2,17), 2,794 (1,72), 2,811 (0,97), 3,935 (0,90), 3,965 (1,57), 3,994 (1,64), 4,023 (1,50), 4,060 (0,82), 4,192 (0,97), 4,224 (1,64), 4,247 (2,09), 4,282 (1,64), 4,304 (1,57), 4,487 (0,90), 4,526 (0,90), 4,542 (0,90), 4,567 (1,20), 4,633 (4,26), 4,642 (4,93), 4,647 (5,23), 4,655 (4,56), 4,780 (1,35), 4,794 (1,72), 4,879 (1,20), 4,931 (13,23), 4,943 (13,08), 4,989 (0,97), 5,412 (1,20), 5,553 (1,12), 7,226 (9,05), 7,248 (9,87), 7,928 (4,64), 7,944 (4,26), 8,575 (7,03), 8,581 (3,96).

Ejemplo 311

(5RS,6RS)–2–[(5–cloropiridin–2–il)metil]–5–[(3–fluoroazetidin–1–il)carbonil]–6–(trifluorometil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (enantiómero 2)



(5RS,6RS)–2–[(5–cloropiridin–2–il)metil]–5–[(3–fluoroazetidin–1–il)carbonil]–6–(trifluorometil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (diastereómero 1; racemato) se separó por HPLC preparativa quiral [preparación de la muestra: 30 mg disuelto en 3 ml de etanol/acetonitrilo (1:2); volumen de inyección: 0,25 ml; columna: Daicel Chiralcel® IC 5 µm, 250 x 20 mm; eluyente: n–heptano/etanol (50:50); tasa de flujo: 15 ml/min; temperatura 25 ºC; detección UV: 210 nm]. Después de la separación, se aislaron 12,30 mg de enantiómero 1, que se eluyó primero y 12,1 mg de enantiómero 2, que se eluyó más tarde.

Enantiómero 2:

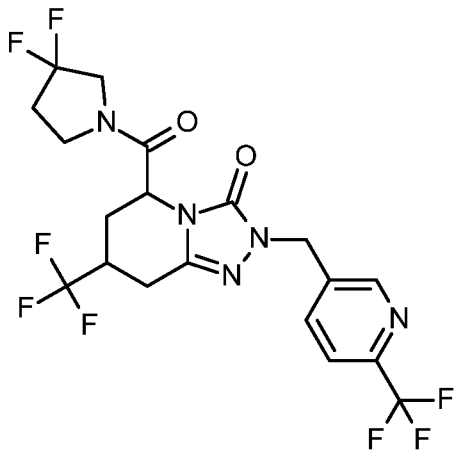
HPLC quiral analítica: R_t = 2,51 min, e.e. = 100% [columna: Daicel Chiralcel® IC–3 50 x 4,6 mm; eluyente: n–heptano/etanol 50:50; tasa de flujo: 1 ml/min; detección UV: 220 nm].

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 140,00 min; MS (ESIpos): m /z = 433 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (0,76), –0,008 (7,47), 0,008 (6,94), 0,146 (0,88), 1,234 (0,53), 1,953 (1,94), 1,971 (2,29), 1,986 (2,82), 2,073 (2,94), 2,327 (2,00), 2,366 (1,53), 2,670 (4,88), 2,710 (1,94), 2,735 (2,18), 2,751 (3,94), 2,767 (2,41), 2,794 (1,94), 3,932 (0,94), 3,964 (1,88), 3,995 (2,06), 4,023 (1,82), 4,058 (1,18), 4,192 (1,00), 4,223 (2,00), 4,247 (2,47), 4,278 (1,82), 4,303 (1,88), 4,475 (1,00), 4,489 (1,06), 4,528 (1,00), 4,563 (1,24), 4,633 (5,24), 4,647 (6,41), 4,655 (5,59), 4,880 (0,94), 4,931 (15,94), 4,943 (16,00), 5,414 (1,18), 5,555 (1,24), 7,227 (10,59), 7,248 (11,29), 7,927 (5,18), 7,947 (4,94), 8,575 (9,65).

Ejemplo 312

(5RS,7RS)–5–[(3,3–Difluoropirrolidin–1–il)carbonil]–7–(trifluorometil)–2–{[6–(trifluorometil)piridin–3–il]metil}–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (diastereómero 1; racemato)



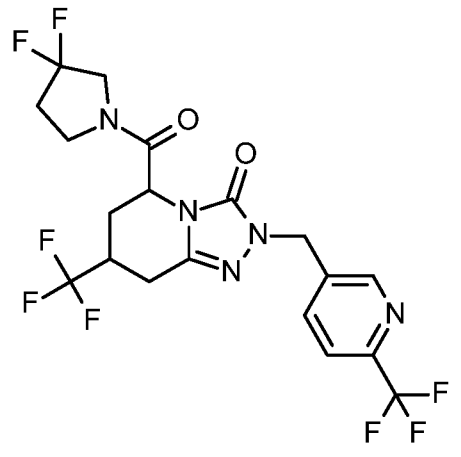
Ácido (5RS,7RS)–3–Oxo–7–(trifluorometil)–2–{[6–(trifluorometil)piridin–3–il]metil}–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (mezcla diastereomérica; 4 isómeros) (100 mg, 90% de pureza, 219 µmol) se cargó inicialmente en THF (3,0 ml) y HBTU (108 mg, 285 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (110 µl, 660 µmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 min, clorhidrato de 3,3–difluoropirrolidina (37,7 mg, 263 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua) y se aisló el diastereómero 1. Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 78,2 mg (71% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,69 min; MS (ESIpos): m /z = 500 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (0,71), –0,008 (5,74), 0,146 (0,71), 2,138 (0,40), 2,156 (0,79), 2,173 (0,82), 2,198 (0,97), 2,229 (0,73), 2,245 (0,68), 2,270 (1,30), 2,290 (1,46), 2,327 (1,37), 2,366 (0,71), 2,376 (0,51), 2,397 (0,97), 2,427 (1,24), 2,444 (1,13), 2,462 (0,79), 2,565 (1,92), 2,583 (1,48), 2,602 (1,02), 2,670 (0,88), 2,688 (1,06), 2,696 (1,02), 2,717 (1,41), 2,726 (2,30), 2,735 (1,48), 2,757 (1,63), 2,764 (1,68), 2,895 (1,15), 2,927 (1,08), 2,979 (2,12), 3,019 (1,61), 3,541 (0,44), 3,552 (1,04), 3,571 (2,21), 3,586 (2,16), 3,603 (1,28), 3,714 (0,99), 3,756 (1,28), 3,786 (1,52), 3,821 (1,17), 3,901 (1,04), 3,919 (2,36), 3,936 (2,58), 3,955 (1,06), 4,135 (0,88), 4,163 (0,73), 4,178 (1,28), 4,205 (1,35), 4,238 (0,90), 4,968 (1,70), 4,982 (1,63), 5,019 (1,74), 5,048 (16,00), 7,920 (15,23), 7,943 (0,93), 8,642 (5,16), 8,678 (0,77).

Ejemplo 313

(5RS,7RS)–5–[(3,3–Difluoropirrolidin–1–il)carbonil]–7–(trifluorometil)–2–{[6–(trifluorometil)piridin–3–il]metil}–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (enantiómero 1)



(5RS,7RS)–5–[(3,3–Difluoropirrolidin–1–il)carbonil]–7–(trifluorometil)–2–{[6–(trifluorometil)piridin–3–il]metil}–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (diastereómero 1; racemato) se separó por HPLC preparativa quiral [preparación de la muestra: 77 mg disuelto en 2 ml de etanol; volumen de inyección: 0,50 ml; columna: Daicel Chiralcel® OX–H 5 µm, 250 x 20 mm; eluyente: n–heptano/etanol (50:50); tasa de flujo: 20 ml/min; temperatura 40 ºC; detección UV: 220 nm]. Después de la separación, se aislaron 24,0 mg de isómero 1, que se eluyó primero y 28,8 mg de isómero 2, que se eluyó más tarde.

Isómero 1:

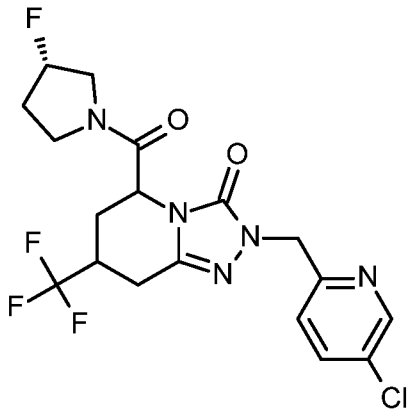
HPLC quiral analítica: R_t = 1,33 min, e.e. = 100% [columna: Daicel Chiralcel® IE–3 50 x 4,6 mm; eluyente: n–heptano/etanol 50:50; tasa de flujo: 1 ml/min; detección UV: 220 nm].

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,69 min; MS (ESIpos): m /z = 500 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,150 (0,83), –0,008 (6,23), 0,008 (6,13), 0,146 (0,65), 2,156 (0,86), 2,197 (0,99), 2,228 (0,77), 2,244 (0,74), 2,268 (1,33), 2,287 (1,39), 2,327 (2,87), 2,366 (1,20), 2,396 (0,92), 2,425 (1,26), 2,444 (1,26), 2,522 (6,17), 2,565 (1,97), 2,582 (1,29), 2,669 (2,50), 2,674 (1,94), 2,687 (1,05), 2,710 (1,45), 2,716 (1,42), 2,725 (2,16), 2,734 (1,33), 2,756 (1,66), 2,764 (1,45), 2,902 (1,02), 2,979 (2,00), 3,018 (1,48), 3,551 (1,02), 3,570 (2,03), 3,584 (1,54), 3,602 (1,02), 3,714 (0,92), 3,754 (1,11), 3,785 (1,33), 3,820 (1,02), 3,901 (0,96), 3,918 (2,19), 3,936 (2,40), 3,954 (0,92), 4,135 (0,77), 4,163 (0,71), 4,179 (1,17), 4,205 (1,29), 4,237 (0,77), 4,968 (1,54), 4,982 (1,57), 5,047 (16,00), 7,917 (14,49), 7,920 (15,35), 8,642 (5,15).

Ejemplo 314

(5RS,7RS)–2–[(5–cloropiridin–2–il)metil]–5–{[(3S)–3–fluoropirrolidin–1–il]carbonil}–7–(trifluorometil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (mezcla diastereomérica; 4 isómeros)



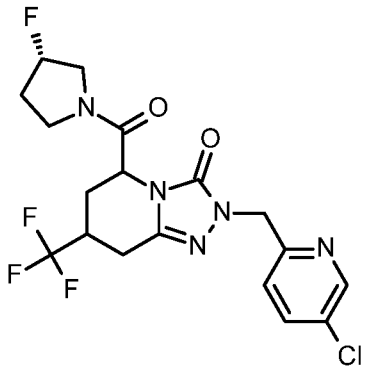
Ácido (5RS,7RS)–2–[(5–cloropiridin–2–il)metil]–3–oxo–7–(trifluorometil)–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (mezcla diastereomérica; 4 isómeros) (206 mg, 546 µmol) se cargó inicialmente en THF (8,0 ml) y HBTU (269 mg, 710 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (290 µl, 1,6 mmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 min, clorhidrato de (3S)–3–fluoropirrolidina (82,3 mg, 656 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 221 mg (90% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,44 min; MS (ESIpos): m /z = 448 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,150 (1,37), –0,009 (12,42), 0,007 (13,00), 0,146 (1,37), 1,055 (0,81), 2,072 (16,00), 2,175 (2,57), 2,240 (4,40), 2,291 (2,67), 2,327 (1,82), 2,689 (2,15), 2,709 (2,80), 2,719 (3,42), 2,730 (1,99), 2,748 (2,05), 2,976 (4,40), 3,009 (2,90), 3,353 (1,86), 3,371 (1,79), 3,400 (1,30), 3,442 (0,91), 3,512 (0,81), 3,572 (1,73), 3,618 (1,96), 3,638 (2,84), 3,673 (2,93), 3,691 (1,89), 3,802 (0,98), 3,854 (1,66), 3,897 (1,21), 3,995 (1,99), 4,021 (1,34), 4,890 (1,37), 4,932 (7,20), 4,940 (10,49), 4,947 (10,33), 4,951 (10,20), 4,974 (1,76), 4,991 (2,90), 5,025 (1,43), 5,038 (1,40), 5,081 (1,50), 5,267 (1,60), 5,358 (0,91), 5,401 (1,96), 5,488 (0,88), 7,221 (5,70), 7,242 (6,19), 7,286 (0,85), 7,919 (6,19), 7,925 (6,62), 7,940 (6,00), 7,946 (6,45), 8,574 (6,65), 8,580 (6,71).

Ejemplo 315

(5RS,7RS)–2–[(5–cloropiridin–2–il)metil]–5–{[(3S)–3–fluoropirrolidin–1–il]carbonil}–7–(trifluorometil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (isómero 2)



(5RS,7RS)–2–[(5–cloropiridin–2–il)metil]–5–{[(3S)–3–fluoropirrolidin–1–il]carbonil}–7–(trifluorometil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (mezcla diastereomérica; 4 isómeros) se separó por HPLC preparativa quiral [preparación de la muestra: 218 mg disuelto en 5 ml de etanol/n–heptano (3:2); volumen de inyección: 0,23 ml; columna: Daicel Chiralcel® IC 5 µm, 250 x 20 mm; eluyente: n–heptano/etanol (50:50); tasa de flujo: 15 ml/min; temperatura 40 ºC; detección UV: 220 nm]. Después de la separación, se aislaron 100 mg de isómero 1, que se eluyó primero y 90 mg de isómero 2, que se eluyó más tarde.

Isómero 2:

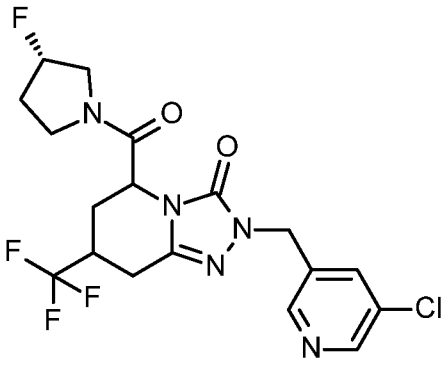
HPLC quiral analítica: R_t = 4,14 min, d. e. = 100% [columna: Daicel Chiralcel® IC–3 50 x 4,6 mm; eluyente: n–heptano/etanol 50:50; tasa de flujo: 1 ml/min; detección UV: 220 nm].

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,44 min; MS (ESIpos): m /z = 448 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (1,94), –0,008 (16,00), 0,008 (15,60), 0,146 (1,94), 1,234 (0,71), 2,002 (0,62), 2,140 (1,85), 2,175 (3,31), 2,211 (2,03), 2,245 (2,95), 2,295 (3,92), 2,327 (3,31), 2,366 (1,41), 2,670 (2,64), 2,709 (2,95), 2,718 (2,95), 2,732 (1,98), 2,748 (1,85), 2,764 (1,45), 2,977 (5,55), 3,011 (3,57), 3,022 (2,25), 3,343 (1,50), 3,355 (1,72), 3,372 (1,59), 3,382 (1,32), 3,399 (1,50), 3,434 (1,32), 3,442 (1,28), 3,495 (0,97), 3,532 (1,28), 3,622 (1,28), 3,647 (2,82), 3,673 (3,83), 3,699 (2,95), 3,718 (1,10), 3,732 (1,19), 3,772 (0,71), 3,812 (1,01), 3,833 (1,45), 3,854 (2,56), 3,876 (1,63), 3,899 (1,15), 3,930 (1,23), 3,964 (0,84), 3,986 (1,32), 4,020 (0,84), 4,891 (2,42), 4,932 (12,52), 4,948 (8,42), 4,952 (9,92), 4,975 (3,31), 4,988 (4,32), 5,268 (1,94), 5,399 (2,56), 5,524 (1,37), 7,222 (6,39), 7,242 (6,96), 7,919 (7,10), 7,926 (7,23), 7,940 (6,74), 7,947 (6,92), 8,574 (7,54), 8,580 (7,58).

Ejemplo 316

(5RS,7RS)–2–[(5–cloropiridin–3–il)metil]–5–{[(3S)–3–fluoropirrolidin–1–il]carbonil}–7–(trifluorometil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (mezcla diastereomérica; 2 isómeros)



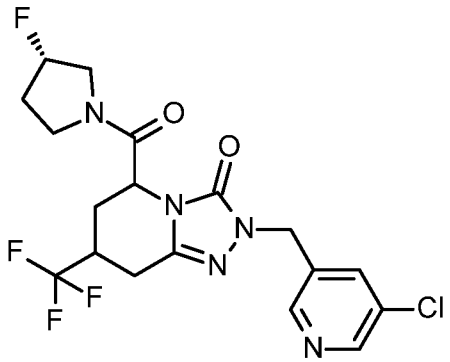
Ácido (5RS,7RS)–2–[(5–cloropiridin–3–il)metil]–3–oxo–7–(trifluorometil)–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (mezcla diastereomérica; 4 isómeros) (625 mg, 1,66 mmol) se cargó inicialmente en THF (3,0 ml) y HBTU (818 mg, 2,16 mmol) y N,N–diisopropiletilamina (870 µl, 5,0 mmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 min, clorhidrato de (3S)–3–fluoropirrolidina (250 mg, 1,99 mmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 296 mg (38% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,44 min; MS (ESIpos): m /z = 448 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (1,08), –0,008 (8,89), 0,008 (9,13), 0,146 (1,10), 2,004 (0,47), 2,073 (1,57), 2,171 (2,52), 2,190 (1,50), 2,212 (2,41), 2,235 (3,70), 2,284 (2,39), 2,323 (1,44), 2,327 (1,52), 2,366 (0,68), 2,670 (1,15), 2,691 (1,15), 2,700 (1,08), 2,710 (0,97), 2,729 (2,70), 2,740 (1,60), 2,761 (1,73), 2,769 (1,78), 2,914 (1,23), 2,984 (2,99), 3,023 (2,02), 3,357 (1,10), 3,378 (1,15), 3,406 (0,97), 3,443 (0,63), 3,495 (0,55), 3,505 (0,55), 3,530 (0,89), 3,568 (1,31), 3,590 (1,13), 3,614 (1,78), 3,640 (2,23), 3,674 (1,99), 3,700 (1,36), 3,718 (0,63), 3,733 (0,66), 3,761 (0,58), 3,793 (0,63), 3,829 (0,73), 3,849 (1,50), 3,872 (0,89), 3,896 (0,63), 3,923 (0,58), 3,969 (0,63), 3,994 (1,47), 4,015 (0,81), 4,055 (0,63), 4,087 (0,47), 4,909 (0,68), 4,924 (1,44), 4,956 (16,00), 4,986 (1,39), 5,031 (1,15), 5,043 (1,10), 5,084 (1,18), 5,269 (1,29), 5,358 (0,81), 5,402 (1,55), 5,488 (0,71), 5,524 (0,58), 7,761 (5,30), 7,766 (3,83), 8,428 (6,82), 8,454 (0,50), 8,568 (5,72), 8,574 (5,77).

Ejemplo 317

(5RS,7RS)–2–[(5–cloropiridin–3–il)metil]–5–{[(3S)–3–fluoropirrolidin–1–il]carbonil}–7–(trifluorometil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (isómero 1)



(5RS,7RS)–2–[(5–cloropiridin–3–il)metil]–5–{[(3S)–3–fluoropirrolidin–1–il]carbonil}–7–(trifluorometil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (mezcla diastereomérica; 2 isómeros) se separó por HPLC preparativa quiral [preparación de la muestra: 296 mg disuelto en 9 ml de etanol/n–heptano (7:2); volumen de inyección: 0,20 ml; columna: Daicel Chiralcel® IE 5 µm, 250 x 20 mm; eluyente: n–heptano/etanol (30:70); tasa de flujo: 15 ml/min; temperatura 40 ºC; detección UV: 220 nm]. Después de la separación, se aislaron 110 mg de isómero 1, que se eluyó primero y 101 mg de isómero 2, que se eluyó más tarde.

Isómero 1:

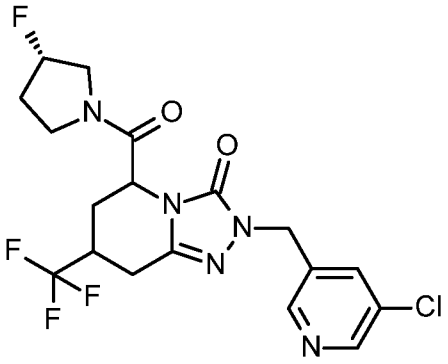
HPLC quiral analítica: R_t = 3,16 min, d. e. = 100% [columna: Daicel Chiralcel® IE 50 x 4,6 mm; eluyente: n–heptano/etanol 50:50; tasa de flujo: 1 ml/min; detección UV: 220 nm].

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,40 min; MS (ESIpos): m /z = 448 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (1,59), –0,008 (12,81), 0,008 (13,77), 0,146 (1,59), 1,236 (0,64), 2,005 (0,64), 2,137 (2,17), 2,170 (4,08), 2,205 (2,49), 2,235 (3,19), 2,250 (3,19), 2,284 (4,40), 2,327 (3,44), 2,366 (2,49), 2,669 (2,68), 2,689 (1,98), 2,710 (3,12), 2,717 (2,74), 2,729 (3,57), 2,740 (2,10), 2,757 (2,87), 2,770 (1,98), 2,934 (1,85), 2,985 (5,23), 3,023 (3,12), 3,033 (2,42), 3,355 (2,04), 3,373 (1,85), 3,399 (1,85), 3,442 (1,47), 3,504 (1,15), 3,540 (1,40), 3,622 (1,40), 3,647 (2,93), 3,675 (4,21), 3,700 (3,19), 3,718 (1,27), 3,736 (1,34), 3,777 (0,83), 3,809 (1,08), 3,829 (1,66), 3,849 (2,80), 3,871 (1,85), 3,895 (1,15), 3,924 (1,34), 3,954 (0,96), 3,981 (1,59), 4,014 (0,83), 4,908 (1,34), 4,923 (2,55), 4,949 (16,00), 4,972 (3,76), 4,986 (3,44), 5,268 (2,17), 5,400 (2,87), 5,524 (1,47), 7,756 (6,25), 7,761 (7,33), 8,426 (8,67), 8,568 (6,82), 8,574 (6,95).

Ejemplo 318

(5RS,7RS)–2–[(5–cloropiridin–3–il)metil]–5–{[(3S)–3–fluoropirrolidin–1–il]carbonil}–7–(trifluorometil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (isómero 2)



(5RS,7RS)–2–[(5–cloropiridin–3–il)metil]–5–{[(3S)–3–fluoropirrolidin–1–il]carbonil}–7–(trifluorometil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (mezcla diastereomérica; 2 isómeros) se separó por HPLC preparativa quiral [preparación de la muestra: 296 mg disuelto en 9 ml de etanol/n–heptano (7:2); volumen de inyección: 0,20 ml; columna: Daicel Chiralcel® IE 5 µm, 250 x 20 mm; eluyente: n–heptano/etanol (30:70); tasa de flujo: 15 ml/min; temperatura 40 ºC; detección UV: 220 nm]. Después de la separación, se aislaron 110 mg de isómero 1, que se eluyó primero y 101 mg de isómero 2, que se eluyó más tarde.

Isómero 1:

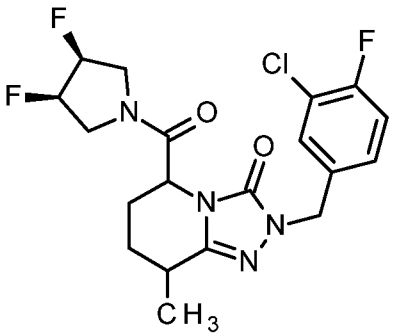
HPLC quiral analítica: R_t = 4,32 min, d. e. = 100% [columna: Daicel Chiralcel® IE 50 x 4,6 mm; eluyente: n–heptano/etanol 50:50; tasa de flujo: 1 ml/min; detección UV: 220 nm].

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,40 min; MS (ESIpos): m /z = 448 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (1,14), –0,008 (8,84), 0,008 (8,27), 0,146 (1,03), 2,019 (0,50), 2,159 (1,87), 2,191 (1,18), 2,211 (2,29), 2,233 (3,47), 2,274 (1,45), 2,327 (1,79), 2,366 (1,33), 2,669 (1,71), 2,692 (0,99), 2,699 (0,99), 2,710 (1,60), 2,722 (1,37), 2,731 (2,02), 2,739 (1,30), 2,761 (1,68), 2,768 (1,64), 2,891 (1,03), 2,977 (2,29), 3,016 (1,71), 3,360 (1,14), 3,378 (1,14), 3,406 (0,69), 3,490 (0,46), 3,526 (0,84), 3,567 (1,75), 3,589 (1,37), 3,614 (2,06), 3,633 (1,87), 3,658 (1,03), 3,791 (0,65), 3,858 (0,50), 3,889 (0,69), 3,968 (0,76), 3,994 (1,98), 4,017 (0,76), 4,057 (0,95), 4,087 (0,69), 4,956 (16,00), 5,029 (1,64), 5,044 (1,64), 5,084 (1,75), 5,274 (0,99), 5,358 (0,99), 5,408 (1,03), 5,488 (1,03), 7,761 (4,38), 7,766 (4,50), 8,428 (5,94), 8,568 (4,42), 8,574 (4,42).

Ejemplo 319

(5RS,8RS)–2–(3–cloro–4–fluorobencil)–5–{[(3R,4S)–3,4–difluoropirrolidin–1–il]carbonil}–8–metil–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (mezcla diastereomérica; 4 isómeros)



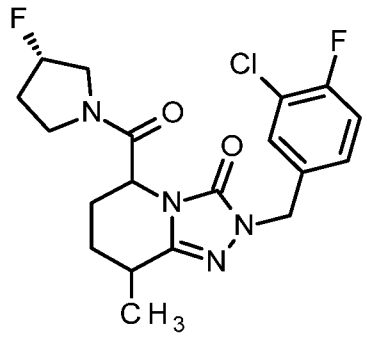
(5RS,8RS)–2–(3–cloro–4–fluorobencil)–8–metil–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (mezcla diastereomérica; 4 isómeros) (100 mg, 79% de pureza, 233 µmol) se cargó inicialmente en THF (2,0 ml) y HBTU (115 mg, 302 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (120 µl, 700 µmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 min, clorhidrato de (3R,4S)–3,4–difluoropirrolidina (40,1 mg, 279 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_18, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 44,0 mg (44% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,87 min; MS (ESIpos): m /z = 429 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (0,92), –0,008 (7,38), 0,008 (7,15), 0,146 (0,83), 1,173 (15,59), 1,190 (16,00), 1,310 (0,55), 1,341 (1,43), 1,370 (1,57), 1,809 (1,52), 2,014 (0,65), 2,053 (2,35), 2,077 (2,90), 2,327 (1,29), 2,366 (0,88), 2,670 (1,48), 2,710 (1,94), 2,729 (1,80), 2,742 (1,66), 3,453 (0,74), 3,487 (1,20), 3,510 (1,38), 3,534 (1,01), 3,542 (1,15), 3,554 (0,83), 3,565 (0,92), 3,611 (0,92), 3,625 (1,11), 3,644 (0,69), 3,666 (1,24), 3,681 (1,98), 3,695 (1,34), 3,713 (1,94), 3,728 (1,06), 3,745 (1,15), 3,758 (1,15), 3,778 (0,55), 3,792 (0,55), 3,862 (0,92), 3,909 (1,34), 3,922 (1,01), 3,937 (0,60), 3,958 (0,97), 3,973 (1,01), 3,988 (0,60), 4,002 (0,55), 4,125 (0,55), 4,141 (0,69), 4,153 (0,69), 4,168 (0,97), 4,179 (0,74), 4,194 (0,65), 4,208 (0,60), 4,802 (1,61), 4,826 (3,92), 4,842 (7,93), 4,865 (4,29), 4,875 (4,52), 4,906 (0,92), 4,915 (1,52), 5,265 (0,97), 5,276 (1,11), 5,288 (0,92), 5,298 (0,69), 5,314 (0,69), 5,329 (0,78), 5,352 (0,88), 5,366 (0,78), 5,389 (1,15), 5,409 (1,06), 5,429 (0,78), 5,482 (0,78), 7,228 (2,26), 7,234 (2,44), 7,242 (2,31), 7,374 (3,00), 7,395 (4,80), 7,419 (2,72), 7,429 (3,46), 7,447 (3,37).

Ejemplo 320

(5RS,8RS)–2–(3–cloro–4–fluorobencil)–5–{[(3S)–3–fluoropirrolidin–1–il]carbonil}–8–metil–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (mezcla diastereomérica; 4 isómeros)



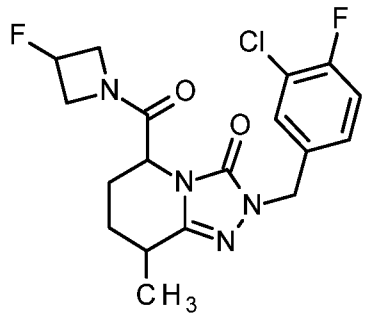
Ácido (5RS,8RS)–2–(3–cloro–4–fluorobencil)–8–metil–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (mezcla diastereomérica; 4 isómeros) (100 mg, 79% de pureza, 233 µmol) se cargó inicialmente en THF (2,0 ml) y HBTU (115 mg, 302 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (120 µl, 700 µmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 min, clorhidrato de (3S)–3–fluoropirrolidina (35,0 mg, 279 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 55,0 mg (58% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,57 min; MS (ESIpos): m /z = 411 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (1,83), –0,008 (16,00), 0,008 (13,96), 0,146 (1,88), 1,175 (7,42), 1,180 (7,54), 1,192 (7,79), 1,197 (7,46), 1,380 (0,75), 1,813 (1,04), 2,105 (2,08), 2,270 (0,79), 2,327 (2,29), 2,366 (1,33), 2,670 (2,37), 2,710 (2,00), 3,516 (1,17), 3,597 (1,33), 3,643 (1,17), 3,667 (1,04), 3,731 (0,96), 3,840 (0,96), 3,930 (0,63), 4,776 (0,92), 4,799 (0,92), 4,839 (3,08), 4,848 (3,54), 4,871 (3,58), 5,266 (0,71), 5,391 (0,79), 7,245 (1,67), 7,373 (2,58), 7,395 (4,00), 7,418 (2,04), 7,431 (2,04), 7,448 (2,21).

Ejemplo 321

(5RS,8RS)–2–(3–cloro–4–fluorobencil)–5–[(3–fluoroazetidin–1–il)carbonil]–8–metil–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (mezcla diastereomérica; 4 isómeros)



Ácido (5RS,8RS)–2–(3–cloro–4–fluorobencil)–8–metil–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (mezcla diastereomérica; 4 isómeros) (100 mg, 79% de pureza, 233 µmol) se cargó inicialmente en THF (2,0 ml) y HBTU (115 mg, 302 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (120 µl, 700 µmol) se añadieron posteriormente.

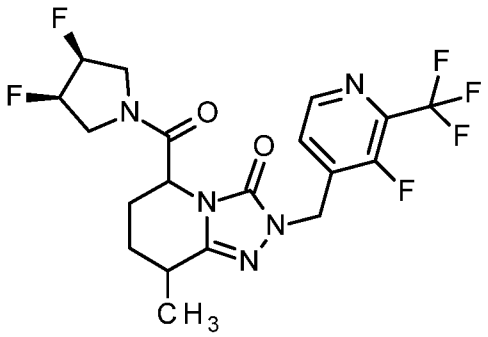
Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 min, clorhidrato de 3–fluoroazetidina (31,1 mg, 279 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 48,0 mg (52% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,53 min; MS (ESIpos): m /z = 397 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (0,45), –0,008 (4,06), 0,008 (3,98), 0,146 (0,44), 1,168 (15,72), 1,185 (16,00), 1,244 (0,42), 1,258 (0,43), 1,329 (0,42), 1,358 (0,84), 1,384 (1,02), 1,401 (0,96), 1,431 (0,51), 1,802 (1,14), 1,812 (1,16), 2,037 (2,52), 2,047 (2,73), 2,328 (0,47), 2,523 (1,47), 2,670 (0,54), 2,675 (0,53), 2,695 (0,80), 2,710 (1,63), 2,725 (1,48), 2,738 (1,25), 2,755 (0,72), 3,925 (0,72), 3,987 (0,81), 4,013 (0,55), 4,175 (0,44), 4,216 (0,79), 4,230 (0,84), 4,245 (0,71), 4,266 (0,96), 4,299 (0,86), 4,332 (0,49), 4,357 (0,87), 4,381 (0,59), 4,417 (0,45), 4,444 (0,60), 4,508 (0,40), 4,523 (0,46), 4,562 (0,46), 4,579 (0,51), 4,596 (2,31), 4,605 (3,55), 4,616 (2,39), 4,636 (0,47), 4,667 (0,44), 4,687 (0,44), 4,803 (1,87), 4,843 (6,36), 4,868 (2,98), 4,876 (2,92), 4,916 (0,87), 5,348 (0,55), 5,411 (0,55), 5,490 (0,54), 5,553 (0,53), 7,237 (1,82), 7,371 (2,19), 7,394 (3,62), 7,416 (1,76), 7,433 (2,20), 7,451 (2,21).

Ejemplo 322

(5RS,8RS)–5–{[(3R,4S)–3,4–Difluoropirrolidin–1–il]carbonil}–2–{[3–fluoro–2–(trifluorometil)piridin–4–il]metil}–8–metil–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (mezcla diastereomérica; 4 isómeros)



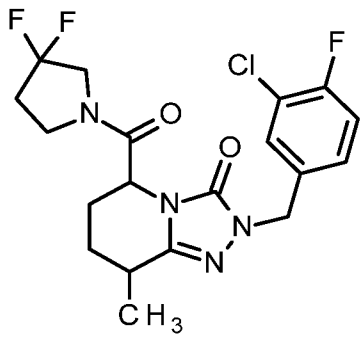
Ácido (5RS,8RS)–2–{[3–Fluoro–2–(trifluorometil)piridin–4–il]metil}–8–metil–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (mezcla diastereomérica; 4 isómeros) (80,0 mg, 214 µmol) se cargó inicialmente en THF (2,0 ml) y HBTU (105 mg, 278 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (110 µl, 640 µmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 min, clorhidrato de (3R,4S)–3,4–difluoropirrolidina (36,8 mg, 256 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 38,0 mg (38% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,82 min; MS (ESIpos): m /z = 464 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (1,67), –0,008 (16,00), 0,008 (12,74), 0,146 (1,71), 1,178 (7,16), 1,194 (7,28), 1,345 (0,56), 1,377 (0,60), 1,839 (0,56), 2,107 (1,07), 2,327 (1,19), 2,332 (0,84), 2,366 (1,15), 2,518 (4,34), 2,523 (3,34), 2,665 (0,92), 2,670 (1,23), 2,674 (0,84), 2,710 (1,19), 2,755 (0,68), 2,766 (0,68), 3,496 (0,44), 3,507 (0,44), 3,518 (0,56), 3,526 (0,48), 3,674 (0,48), 3,687 (0,64), 3,720 (0,72), 3,750 (0,44), 3,763 (0,44), 3,913 (0,52), 4,853 (1,43), 4,867 (1,31), 5,048 (0,80), 5,091 (2,75), 5,116 (1,75), 5,124 (1,79), 5,166 (0,56), 7,509 (1,19), 7,518 (1,31), 7,530 (0,64), 8,561 (1,83), 8,573 (1,79).

Ejemplo 323

(5RS,8RS)–2–(3–cloro–4–fluorobencil)–5–[(3,3–difluoropirrolidin–1–il)carbonil]–8–metil–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (mezcla diastereomérica; 4 isómeros)



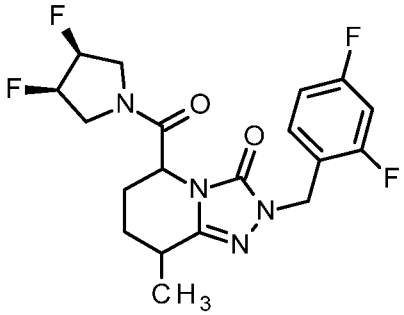
Ácido (5RS,8RS)–2–(3–cloro–4–fluorobencil)–8–metil–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (mezcla diastereomérica; 4 isómeros) (100 mg, 79% de pureza, 233 µmol) se cargó inicialmente en THF y HBTU (115 mg, 302 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (120 µl, 700 µmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 min, clorhidrato de 3,3–difluoropirrolidina (40,1 mg, 279 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 14,0 mg (14% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,72 min; MS (ESIpos): m /z = 429 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (1,90), –0,008 (16,00), 0,008 (14,19), 0,146 (1,90), 1,175 (13,05), 1,192 (13,33), 1,370 (1,14), 1,794 (1,62), 2,072 (2,38), 2,327 (2,48), 2,366 (2,29), 2,669 (2,67), 2,710 (2,29), 2,720 (1,52), 2,735 (2,00), 2,751 (1,62), 3,527 (1,52), 3,549 (2,19), 3,665 (1,14), 3,699 (1,43), 3,734 (1,24), 3,769 (2,38), 3,797 (2,00), 3,900 (1,52), 3,969 (0,86), 4,178 (0,86), 4,201 (0,95), 4,802 (3,05), 4,844 (5,71), 4,871 (7,33), 4,912 (1,62), 7,234 (2,19), 7,246 (1,90), 7,373 (3,90), 7,396 (5,33), 7,418 (3,24), 7,427 (3,24), 7,450 (2,95).

Ejemplo 324

(5RS,8RS)–2–(2,4–Difluorobencil)–5–{[(3R,4S)–3,4–difluoropirrolidin–1–il]carbonil}–8–metil–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (mezcla diastereomérica; 4 isómeros)



Ácido (5RS,8RS)–2–(2,4–Difluorobencil)–8–metil–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (mezcla diastereomérica; 4 isómeros) (80,0 mg, 247 µmol) se cargó inicialmente en THF (2,0 ml) y HBTU (122 mg, 322 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (130 µl, 740 µmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 min, clorhidrato de (3R,4S)–3,4–difluoropirrolidina (42,6 mg, 297 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 46,0 mg (45% de la teoría) del compuesto del título.

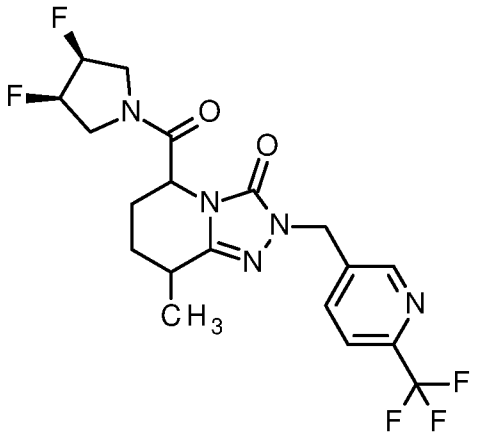
LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,80 min; MS (ESIpos): m /z = 413 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (0,68), –0,008 (6,34), 0,008 (6,42), 0,146 (0,75), 1,165 (15,62), 1,182 (16,00), 1,337 (1,36), 1,370 (1,51), 1,398 (0,68), 1,810 (1,36), 2,041 (2,19), 2,072 (2,72), 2,328 (1,28), 2,366 (0,98), 2,523 (4,60), 2,670 (1,74), 2,700 (1,36), 2,710 (2,42), 2,726 (1,58), 2,742 (1,13), 3,381 (0,83), 3,398 (0,53), 3,448 (0,68), 3,482 (1,13), 3,508 (1,13), 3,519 (1,13), 3,529 (1,06), 3,538 (1,13), 3,562 (0,83), 3,607 (0,83), 3,622 (0,98), 3,640 (0,68), 3,663 (1,13), 3,677 (1,74), 3,695 (1,36), 3,710 (1,66), 3,725 (0,98), 3,742 (1,06), 3,755 (1,13), 3,775 (0,53), 3,856 (0,83), 3,905 (1,28), 3,919 (0,98), 3,934 (0,53), 3,955 (0,91), 3,970 (0,91), 3,985 (0,60), 3,998 (0,53), 4,119 (0,60), 4,135 (0,68), 4,148 (0,60), 4,162 (0,98), 4,174 (0,68), 4,188 (0,68), 4,203 (0,60), 4,788 (2,34), 4,805 (3,25), 4,827 (5,96), 4,884 (3,02), 4,894 (3,40), 4,924 (1,36), 4,934 (1,66), 5,275 (1,06), 5,349 (0,83), 5,385 (1,06),

5,407 (0,91), 5,428 (0,68), 5,440 (0,68), 5,479 (0,75), 7,059 (1,28), 7,081 (2,79), 7,102 (1,58), 7,222 (1,28), 7,251 (3,47), 7,262 (1,89), 7,272 (3,25), 7,289 (1,96), 7,310 (0,91).

Ejemplo 325

(5RS,8RS)–5–{[(3R,4S)–3,4–Difluoropirrolidin–1–il]carbonil}–8–metil–2–{[6–(trifluorometil)piridin–3–il]metil}–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (mezcla diastereomérica; 4 isómeros)



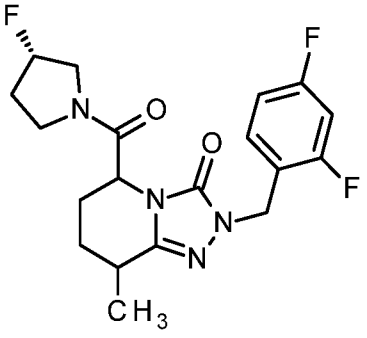
Ácido (5RS,8RS)–8–Metil–3–oxo–2–{[6–(trifluorometil)piridin–3–il]metil}–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (mezcla diastereomérica; 4 isómeros) (80,0 mg, 225 µmol) se cargó inicialmente en THF (2,0 ml) y HBTU (111 mg, 292 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (120 µl, 670 µmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 min, clorhidrato de (3R,4S)–3,4–difluoropirrolidina (38,7 mg, 269 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 70,0 mg (70% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,78 min; MS (ESIpos): m /z = 446 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,150 (0,54), –0,008 (4,71), 0,008 (5,18), 0,146 (0,58), 1,173 (15,46), 1,190 (16,00), 1,225 (1,08), 1,244 (5,33), 1,259 (6,38), 1,274 (3,52), 1,305 (0,54), 1,337 (1,35), 1,347 (1,04), 1,369 (1,47), 1,399 (0,66), 1,799 (1,00), 1,819 (1,35), 2,072 (2,36), 2,096 (2,67), 2,328 (0,77), 2,366 (0,58), 2,523 (2,67), 2,670 (0,85), 2,690 (0,77), 2,709 (1,12), 2,721 (1,20), 2,737 (1,62), 2,748 (1,55), 2,776 (0,62), 3,129 (0,46), 3,139 (0,50), 3,158 (0,46), 3,457 (0,66), 3,491 (1,04), 3,515 (1,08), 3,527 (1,00), 3,538 (0,93), 3,547 (1,08), 3,560 (0,73), 3,570 (0,77), 3,579 (0,62), 3,616 (1,28), 3,630 (1,31), 3,648 (0,77), 3,663 (0,81), 3,671 (1,16), 3,684 (1,74), 3,696 (1,12), 3,718 (1,74), 3,731 (0,97), 3,750 (1,04), 3,761 (1,04), 3,783 (0,54), 3,795 (0,50), 3,867 (0,85), 3,913 (1,24), 3,926 (0,97), 3,941 (0,50), 3,964 (0,89), 3,977 (0,89), 3,992 (0,54), 4,006 (0,46), 4,128 (0,50), 4,142 (0,58), 4,156 (0,62), 4,167 (0,85), 4,183 (0,66), 4,195 (0,62), 4,210 (0,58), 4,835 (3,32), 4,842 (2,74), 4,849 (3,09), 5,006 (0,54), 5,047 (12,83), 5,093 (0,46), 5,266 (0,93), 5,276 (0,97), 5,288 (0,93), 5,314 (0,70), 5,329 (0,73), 5,353 (0,77), 5,390 (0,97), 5,409 (0,93), 5,420 (0,93), 5,432 (0,62), 5,456 (0,73), 5,464 (0,77), 5,476 (0,73), 7,904 (9,12), 7,908 (11,32), 7,926 (1,00), 8,628 (5,80).

Ejemplo 326

(5RS,8RS)–2–(2,4–Difluorobencil)–5–{[(3S)–3–fluoropirrolidin–1–il]carbonil}–8–metil–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (mezcla diastereomérica; 4 isómeros)



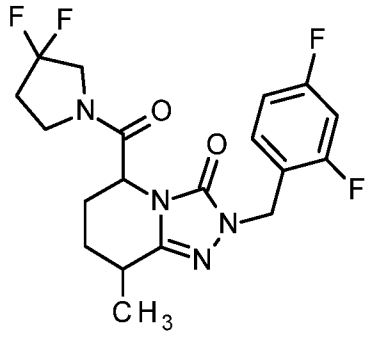
Ácido (5RS,8RS)–2–(2,4–Difluorobencil)–8–metil–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (mezcla diastereomérica; 4 isómeros) (80,0 mg, 247 µmol) se cargó inicialmente en THF y HBTU (122 mg, 322 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (130 µl, 740 µmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 min, clorhidrato de (3S)–3–fluoropirrolidina (37,3 mg, 297 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 50,0 mg (51% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,43 min; MS (ESIpos): m /z = 395 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (0,66), –0,008 (6,12), 0,008 (5,45), 0,146 (0,66), 1,168 (15,16), 1,173 (15,96), 1,184 (16,00), 1,190 (15,82), 1,228 (0,49), 1,245 (1,99), 1,261 (2,84), 1,277 (1,42), 1,349 (1,02), 1,380 (1,46), 1,412 (1,51), 1,443 (1,02), 1,787 (1,86), 1,796 (1,95), 1,805 (1,91), 1,934 (0,58), 1,975 (1,06), 2,052 (3,28), 2,092 (3,63), 2,102 (3,59), 2,130 (1,82), 2,221 (1,11), 2,256 (1,42), 2,328 (0,84), 2,366 (0,49), 2,669 (1,24), 2,690 (1,46), 2,700 (2,04), 2,714 (2,53), 2,730 (2,53), 2,743 (1,29), 2,890 (0,80), 3,267 (0,49), 3,356 (1,73), 3,374 (1,20), 3,384 (1,33), 3,402 (0,71), 3,447 (0,58), 3,455 (0,62), 3,481 (0,71), 3,490 (0,80), 3,515 (1,99), 3,542 (1,60), 3,560 (1,37), 3,592 (2,61), 3,619 (1,73), 3,640 (2,13), 3,664 (1,95), 3,687 (0,93), 3,704 (0,93), 3,726 (1,99), 3,752 (1,29), 3,762 (1,55), 3,836 (1,82), 3,904 (0,66), 3,926 (1,24), 3,949 (0,66), 3,969 (0,62), 3,995 (0,66), 4,026 (0,53), 4,697 (1,11), 4,711 (1,20), 4,745 (1,15), 4,754 (1,86), 4,766 (1,20), 4,784 (2,17), 4,792 (2,30), 4,824 (5,67), 4,832 (6,12), 4,872 (1,51), 4,890 (5,81), 4,930 (2,66), 5,258 (1,42), 5,346 (0,84), 5,391 (1,60), 5,477 (0,80), 5,509 (0,66), 5,943 (0,44), 7,054 (1,91), 7,060 (2,04), 7,075 (4,25), 7,081 (4,61), 7,097 (2,39), 7,103 (2,48), 7,220 (2,39), 7,227 (2,39), 7,245 (5,32), 7,252 (5,27), 7,269 (5,36), 7,274 (4,70), 7,284 (2,70), 7,290 (3,50), 7,305 (1,11), 7,312 (1,20).

Ejemplo 327

(5RS,8RS)–2–(2,4–Difluorobencil)–5–[(3,3–difluoropirrolidin–1–il)carbonil]–8–metil–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (mezcla diastereomérica; 4 isómeros)



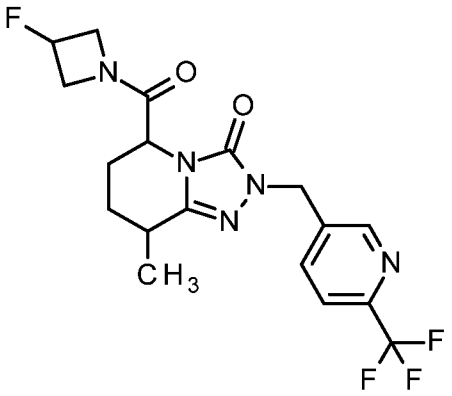
Ácido (5RS,8RS)–2–(2,4–Difluorobencil)–8–metil–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (mezcla diastereomérica; 4 isómeros) (80,0 mg, 247 µmol) se cargó inicialmente en THF (2,0 ml) y HBTU (122 mg, 322 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (130 µl, 740 µmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 min, clorhidrato de 3,3–difluoropirrolidina (42,6 mg, 297 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 30,0 mg (29% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,57 min; MS (ESIpos): m /z = 413 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,150 (1,37), –0,008 (11,75), 0,008 (10,16), 0,146 (1,30), 1,166 (15,78), 1,183 (16,00), 1,370 (1,30), 1,787 (1,73), 1,820 (1,51), 2,055 (2,67), 2,082 (2,45), 2,092 (2,31), 2,327 (1,66), 2,366 (1,59), 2,377 (1,08), 2,405 (1,37), 2,425 (1,37), 2,447 (1,23), 2,569 (1,87), 2,586 (1,23), 2,670 (1,87), 2,690 (1,44), 2,708 (2,59), 2,720 (2,38), 2,735 (1,80), 2,750 (1,15), 3,525 (1,87), 3,543 (2,59), 3,558 (1,30), 3,626 (0,43), 3,660 (1,51), 3,693 (1,66), 3,731 (1,23), 3,766 (2,67), 3,793 (2,38), 3,812 (0,86), 3,876 (0,79), 3,894 (1,51), 3,921 (1,15), 3,940 (0,94), 3,970 (1,01), 4,013 (1,01), 4,043 (0,65), 4,138 (0,58), 4,168 (0,94), 4,193 (0,94), 4,788 (4,18), 4,828 (6,13), 4,847 (2,45), 4,890 (6,05), 4,930 (2,81), 7,059 (1,59), 7,081 (3,32), 7,102 (1,87), 7,221 (2,09), 7,227 (1,87), 7,247 (4,68), 7,269 (4,97), 7,276 (2,52), 7,285 (3,39), 7,306 (1,37).

Ejemplo 328

(5RS,8RS)–5–[(3–Fluoroazetidin–1–il)carbonil]–8–metil–2–{[6–(trifluorometil)piridin–3–il]metil}–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (mezcla diastereomérica; 4 isómeros)



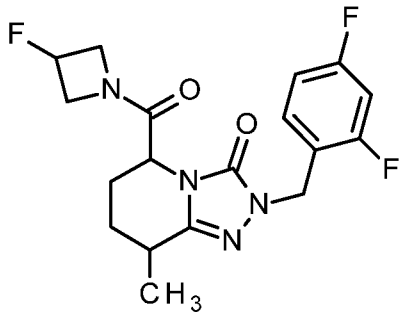
Ácido (5RS,8RS)–8–Metil–3–oxo–2–{[6–(trifluorometil)piridin–3–il]metil}–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (mezcla diastereomérica; 4 isómeros) (50,0 mg, 140 µmol) se cargó inicialmente en THF (500 µl) y HBTU (69,2 mg, 182 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (73 µl, 420 µmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 min, clorhidrato de 3–fluoroazetidina (18,8 mg, 168 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_18, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 35,0 mg (60% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,34 min; MS (ESIpos): m /z = 414 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,008 (3,37), 0,008 (3,14), 0,146 (0,42), 1,168 (15,69), 1,185 (16,00), 1,325 (0,46), 1,365 (0,98), 1,385 (1,02), 1,396 (1,08), 1,425 (0,50), 1,813 (1,06), 1,822 (1,08), 2,057 (2,54), 2,328 (0,66), 2,332 (0,52), 2,366 (0,56), 2,523 (2,02), 2,670 (0,75), 2,700 (0,79), 2,711 (1,35), 2,730 (1,41), 2,744 (1,21), 2,759 (0,69), 3,908 (0,44), 3,930 (0,77), 3,958 (0,75), 3,991 (0,83), 4,017 (0,52), 4,177 (0,44), 4,220 (0,71), 4,234 (0,71), 4,275 (0,79), 4,303 (0,77), 4,341 (0,48), 4,363 (0,79), 4,386 (0,56), 4,423 (0,44), 4,448 (0,58), 4,530 (0,44), 4,569 (0,44), 4,584 (0,48), 4,619 (3,03), 4,673 (0,44), 5,004 (0,56), 5,046 (7,13), 5,096 (0,39), 5,349 (0,52), 5,411 (0,52), 5,493 (0,52), 5,554 (0,52), 7,906 (11,32), 8,635 (4,70).

Ejemplo 329

(5RS,8RS)–2–(2,4–Difluorobencil)–5–[(3–fluoroazetidin–1–il)carbonil]–8–metil–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (mezcla diastereomérica; 4 isómeros)



Ácido (5RS,8RS)–2–(2,4–Difluorobencil)–8–metil–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (mezcla diastereomérica; 4 isómeros) (80,0 mg, 247 µmol) se cargó inicialmente en THF (2,0 ml) y HBTU (122 mg, 322 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (130 µl, 740 µmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 min, clorhidrato de 3–fluoroazetidina (33,1 mg, 297 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_18, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 55,0 mg (58% de la teoría) del compuesto del título.

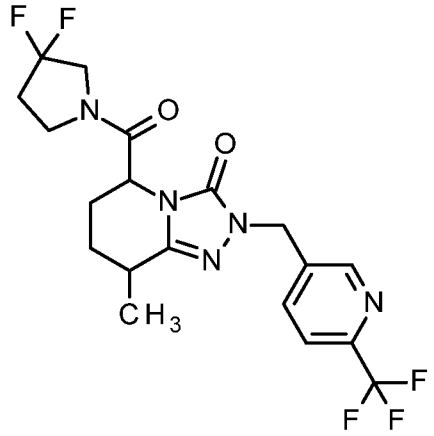
LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,46 min; MS (ESIpos): m /z = 381 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (1,04), –0,008 (13,04), 0,008 (7,58), 0,146 (1,08), 1,160 (16,00), 1,177 (16,00), 1,334 (0,54), 1,393 (1,18), 1,434 (0,61), 1,805 (1,28), 2,037 (2,96), 2,327 (1,01), 2,366 (0,74), 2,670 (1,55), 2,696 (1,48), 2,710 (2,36), 3,920 (0,91), 3,951 (0,84), 3,984 (0,94), 4,008 (0,61), 4,227 (0,88), 4,263 (1,01), 4,295

(0,94), 4,351 (0,94), 4,410 (0,51), 4,439 (0,64), 4,518 (0,54), 4,583 (3,60), 4,790 (2,49), 4,830 (5,36), 4,886 (2,59), 4,934 (1,21), 5,346 (0,64), 5,408 (0,57), 5,489 (0,57), 5,552 (0,57), 7,057 (1,21), 7,077 (2,39), 7,095 (1,35), 7,226 (1,25), 7,251 (3,20), 7,272 (3,40), 7,290 (2,36), 7,311 (0,94).

Ejemplo 330

(5RS,8RS)–5–[(3,3–Difluoropirrolidin–1–il)carbonil]–8–metil–2–{[6–(trifluorometil)piridin–3–il]metil}–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (mezcla diastereomérica; 4 isómeros)



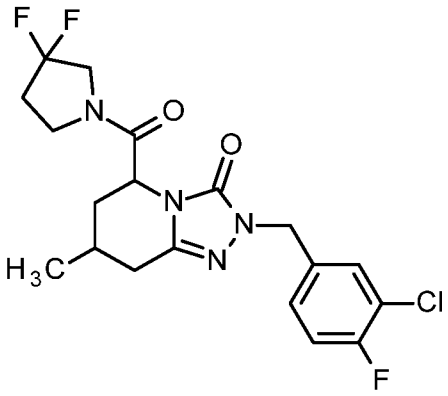
Ácido (5RS,8RS)–8–Metil–3–oxo–2–{[6–(trifluorometil)piridin–3–il]metil}–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (mezcla diastereomérica; 4 isómeros) (100 mg, 281 µmol) se cargó inicialmente en THF (2,0 ml) y HBTU (138 mg, 365 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (150 µl, 840 µmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 min, clorhidrato de 3,3–difluoropirrolidina (48,4 mg, 337 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 60,0 mg (48% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,81 min; MS (ESIpos): m /z = 446 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,008 (3,55), 0,008 (3,57), 0,146 (0,46), 1,175 (15,46), 1,191 (16,00), 1,317 (0,44), 1,335 (0,95), 1,349 (1,15), 1,364 (1,25), 1,379 (1,25), 1,395 (0,88), 1,407 (0,64), 1,805 (1,66), 1,817 (1,52), 1,827 (1,39), 1,839 (1,39), 2,073 (3,67), 2,105 (2,42), 2,115 (2,28), 2,328 (0,61), 2,366 (0,76), 2,381 (0,95), 2,390 (0,76), 2,408 (1,25), 2,427 (1,22), 2,451 (0,78), 2,518 (4,01), 2,572 (1,81), 2,589 (1,27), 2,607 (0,66), 2,670 (0,71), 2,696 (0,42), 2,711 (1,52), 2,728 (1,91), 2,743 (2,30), 2,758 (1,81), 2,773 (1,17), 3,533 (1,79), 3,552 (2,69), 3,566 (1,42), 3,573 (1,37), 3,633 (0,46), 3,667 (1,49), 3,701 (1,74), 3,736 (1,03), 3,742 (0,95), 3,756 (0,66), 3,775 (2,98), 3,801 (1,96), 3,807 (1,76), 3,818 (0,91), 3,841 (0,44), 3,882 (0,78), 3,901 (1,64), 3,920 (0,95), 3,927 (1,22), 3,947 (0,93), 3,977 (0,98), 3,992 (0,56), 4,005 (0,71), 4,021 (0,91), 4,048 (0,59), 4,151 (0,61), 4,183 (0,93), 4,206 (0,93), 4,238 (0,46), 4,805 (1,37), 4,812 (1,96), 4,824 (1,49), 4,868 (1,39), 4,875 (2,15), 4,887 (1,47), 5,006 (0,59), 5,050 (12,84), 5,093 (0,66), 7,881 (0,71), 7,906 (15,24), 7,927 (1,35), 8,629 (5,70).

Ejemplo 331

(5RS,7RS)–2–(3–cloro–4–fluorobencil)–5–[(3,3–difluoropirrolidin–1–il)carbonil]–7–metil–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (mezcla diastereomérica; 4 isómeros)



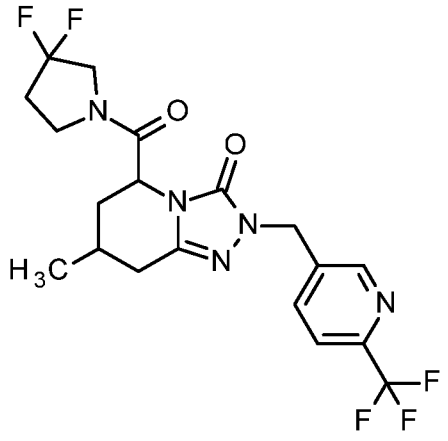
Ácido (5RS,7RS)–2–(3–cloro–4–fluorobencil)–7–metil–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (mezcla diastereomérica; 4 isómeros) (70,0 mg, 206 µmol) se cargó inicialmente en THF (2,0 ml) y HBTU (102 mg, 268 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (110 µl, 620 µmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 min, clorhidrato de 3,3–difluoropirrolidina (35,5 mg, 247 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 47,8 mg (54% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,69 min; MS (ESIpos): m /z = 429 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (1,30), –0,008 (11,60), 0,008 (9,50), 0,146 (1,20), 1,025 (12,50), 1,041 (12,80), 1,343 (1,20), 1,371 (1,30), 1,873 (1,00), 2,073 (0,90), 2,158 (2,40), 2,188 (2,00), 2,198 (2,80), 2,228 (3,60), 2,327 (2,40), 2,366 (1,70), 2,413 (1,60), 2,651 (2,00), 2,669 (2,40), 2,710 (1,40), 3,555 (2,00), 3,570 (2,20), 3,679 (1,40), 3,712 (1,40), 3,739 (0,90), 3,771 (1,60), 3,803 (1,30), 3,836 (1,70), 3,915 (1,50), 3,941 (1,00), 4,043 (1,00), 4,081 (0,90), 4,110 (1,20), 4,141 (1,20), 4,170 (0,90), 4,591 (1,20), 4,607 (1,40), 4,619 (1,40), 4,633 (1,20), 4,705 (1,20), 4,719 (1,30), 4,730 (1,20), 4,746 (1,10), 4,802 (16,00), 7,240 (1,70), 7,256 (2,50), 7,262 (2,40), 7,268 (2,20), 7,376 (4,10), 7,399 (5,60), 7,421 (3,10), 7,443 (3,20), 7,448 (3,30), 7,461 (3,20), 7,466 (3,10).

Ejemplo 332

(5RS,7RS)–5–[(3,3–Difluoropirrolidin–1–il)carbonil]–7–metil–2–{[6–(trifluorometil)piridin–3–il]metil}–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (mezcla diastereomérica; 4 isómeros)



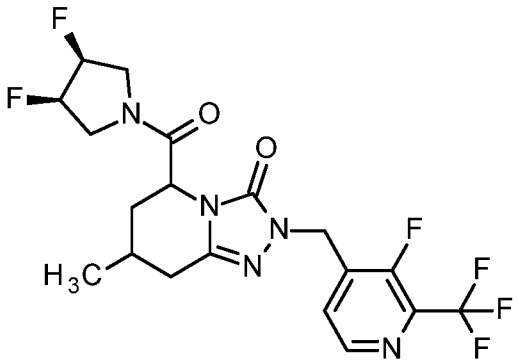
Ácido (5RS,7RS)–7–Metil–3–oxo–2–{[6–(trifluorometil)piridin–3–il]metil}–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (mezcla diastereomérica; 4 isómeros) (100 mg, 281 µmol) se cargó inicialmente en THF (2,0 ml) y HBTU (138 mg, 365 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (150 µl, 840 µmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 min, clorhidrato de 3,3–difluoropirrolidina (48,4 mg, 337 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 106 mg (85% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,79 min; MS (ESIpos): m /z = 446 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (0,75), –0,008 (7,11), 0,008 (6,34), 0,146 (0,75), 1,027 (12,01), 1,043 (12,42), 1,318 (0,55), 1,332 (0,57), 1,349 (1,14), 1,361 (1,21), 1,379 (1,21), 1,391 (1,23), 1,410 (0,93), 1,422 (0,62), 1,900 (0,89), 2,073 (0,50), 2,160 (2,26), 2,190 (1,94), 2,201 (2,60), 2,231 (2,85), 2,270 (1,30), 2,328 (1,00), 2,366 (1,09), 2,382 (0,96), 2,400 (0,98), 2,414 (1,39), 2,433 (1,09), 2,453 (0,78), 2,523 (4,67), 2,577 (1,18), 2,595 (0,61), 2,651 (1,98), 2,670 (1,32), 2,686 (1,76), 2,710 (0,93), 3,539 (1,19), 3,557 (2,05), 3,571 (2,33), 3,590 (1,05), 3,648 (0,43), 3,681 (1,25), 3,714 (1,50), 3,740 (0,84), 3,773 (1,53), 3,805 (1,34), 3,818 (1,03), 3,825 (0,96), 3,843 (1,59), 3,861 (0,71), 3,893 (0,73), 3,912 (1,50), 3,938 (1,02), 3,957 (0,43), 4,051 (1,00), 4,089 (0,98), 4,108 (0,73), 4,138 (1,10), 4,170 (0,93), 4,594 (1,10), 4,609 (1,35), 4,621 (1,25), 4,636 (1,10), 4,705 (1,14), 4,720 (1,35), 4,732 (1,23), 4,747 (1,16), 4,988 (16,00), 7,900 (1,03), 7,920 (14,02), 7,946 (0,73), 8,665 (5,02).

Ejemplo 333

(5RS,7RS)–5–{[(3R,4S)–3,4–Difluoropirrolidin–1–il]carbonil}–2–{[3–fluoro–2–(trifluorometil)piridin–4–il]metil}–7–metil–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (mezcla diastereomérica; 4 isómeros)



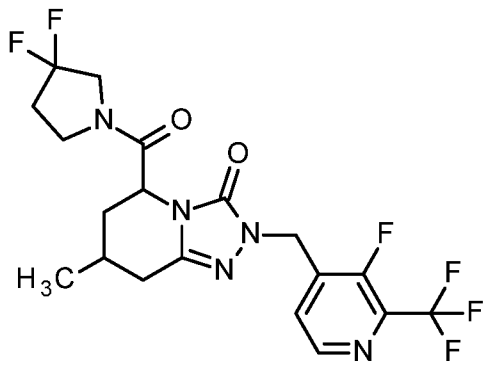
Ácido (5RS,7RS)–2–{[3–Fluoro–2–(trifluorometil)piridin–4–il]metil}–7–metil–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (mezcla diastereomérica; 4 isómeros) (81,4 mg, 90% de pureza, 196 µmol) se cargó inicialmente en THF (2,0 ml) y HBTU (96,5 mg, 254 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (100 µl, 590 µmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 min, clorhidrato de (3R,4S)–3,4–difluoropirrolidina (33,7 mg, 235 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 41,5 mg (46% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,49 min; MS (ESIpos): m /z = 464 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (1,08), –0,008 (9,90), 0,008 (8,58), 0,146 (1,08), 1,029 (12,29), 1,033 (12,77), 1,045 (13,13), 1,050 (12,49), 1,301 (0,76), 1,332 (1,72), 1,364 (2,63), 1,393 (1,84), 1,427 (0,84), 1,892 (1,76), 2,073 (2,95), 2,171 (3,51), 2,201 (2,95), 2,212 (4,07), 2,242 (4,15), 2,259 (1,96), 2,276 (1,72), 2,291 (1,76), 2,327 (1,20), 2,366 (0,88), 2,523 (3,99), 2,661 (3,15), 2,665 (3,27), 2,690 (3,87), 2,697 (2,51), 3,463 (0,84), 3,472 (0,60), 3,497 (1,32), 3,508 (1,28), 3,517 (1,16), 3,533 (0,84), 3,545 (1,48), 3,552 (1,60), 3,597 (1,08), 3,617 (0,96), 3,631 (1,24), 3,652 (0,64), 3,665 (0,88), 3,675 (0,96), 3,690 (1,36), 3,707 (1,52), 3,728 (1,28), 3,741 (1,40), 3,756 (1,52), 3,770 (1,72), 3,792 (1,28), 3,803 (1,60), 3,823 (1,08), 3,872 (0,68), 3,987 (0,84), 4,002 (0,84), 4,015 (0,88), 4,032 (1,20), 4,048 (0,84), 4,061 (0,84), 4,076 (0,60), 4,108 (0,76), 4,123 (0,84), 4,136 (0,80), 4,151 (1,56), 4,167 (0,96), 4,180 (0,84), 4,195 (0,72), 4,662 (2,11), 4,672 (2,39), 4,677 (2,47), 4,684 (2,43), 4,689 (2,31), 4,699 (2,11), 5,040 (16,00), 5,106 (0,44), 5,250 (1,16), 5,260 (1,24), 5,269 (1,20), 5,284 (1,12), 5,306 (0,84), 5,321 (1,04), 5,341 (1,08), 5,356 (0,84), 5,373 (1,20), 5,406 (1,16), 5,436 (0,88), 5,449 (1,04), 5,459 (1,04), 5,471 (0,96), 5,485 (0,76), 5,494 (0,56), 7,589 (3,31), 7,602 (6,26), 7,615 (3,55), 8,568 (5,87), 8,579 (5,67).

Ejemplo 334

(5RS,7RS)–5–[(3,3–Difluoropirrolidin–1–il)carbonil]–2–{[3–fluoro–2–(trifluorometil)piridin–4–il]metil}–7–metil–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (mezcla diastereomérica; 4 isómeros)



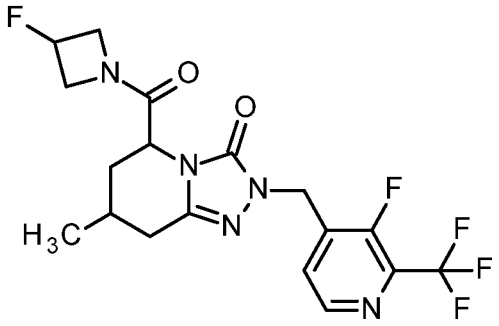
Ácido (5RS,7RS)–2–{[3–Fluoro–2–(trifluorometil)piridin–4–il]metil}–7–metil–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (mezcla diastereomérica; 4 isómeros) (81,4 mg, 90% de pureza, 196 µmol) se cargó inicialmente en THF (2,0 ml) y HBTU (96,5 mg, 254 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (100 µl, 590 µmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 min, clorhidrato de 3,3–difluoropirrolidina (33,7 mg, 235 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 36,3 mg (40% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,56 min; MS (ESIpos): m /z = 464 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (0,84), –0,008 (7,15), 0,008 (6,47), 0,146 (0,84), 1,033 (11,98), 1,049 (12,26), 1,327 (0,53), 1,342 (0,59), 1,357 (1,11), 1,372 (1,21), 1,387 (1,21), 1,403 (1,21), 1,418 (0,65), 1,432 (0,65), 1,891 (1,21), 2,174 (2,35), 2,204 (2,01), 2,215 (2,75), 2,245 (3,03), 2,283 (1,27), 2,327 (0,99), 2,366 (0,90), 2,381 (0,99), 2,401 (0,99), 2,414 (1,36), 2,432 (1,21), 2,454 (0,87), 2,524 (3,78), 2,559 (1,70), 2,576 (1,05), 2,596 (0,59), 2,665 (2,48), 2,709 (1,83), 3,541 (1,15), 3,550 (1,33), 3,558 (1,98), 3,570 (2,10), 3,589 (1,02), 3,683 (1,21), 3,717 (1,42), 3,738 (0,77), 3,751 (0,68), 3,770 (1,58), 3,803 (1,58), 3,823 (0,93), 3,831 (0,96), 3,848 (1,55), 3,866 (0,68), 3,888 (0,74), 3,908 (1,58), 3,933 (0,96), 3,952 (0,43), 4,056 (0,99), 4,094 (1,02), 4,131 (1,21), 4,165 (0,93), 4,603 (1,15), 4,618 (1,36), 4,630 (1,27), 4,645 (1,11), 4,713 (1,21), 4,728 (1,36), 4,740 (1,30), 4,755 (1,15), 5,042 (16,00), 7,591 (2,54), 7,603 (4,80), 7,616 (2,72), 8,568 (5,29), 8,580 (5,20).

Ejemplo 335

(5RS,7RS)–5–[(3–Fluoroazetidin–1–il)carbonil]–2–{[3–fluoro–2–(trifluorometil)piridin–4–il]metil}–7–metil–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (mezcla diastereomérica 1, racemato)



Ácido (5RS,7RS)–2–{[3–Fluoro–2–(trifluorometil)piridin–4–il]metil}–7–metil–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (mezcla diastereomérica; 4 isómeros) (81,4 mg, 90% de pureza, 196 µmol) se cargó inicialmente en THF (2,0 ml) y HBTU (96,5 mg, 254 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (100 µl, 590 µmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 min, clorhidrato de 3–fluoroazetidina (26,2 mg, 235 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 38,9 mg (55% de la teoría) del compuesto del título.

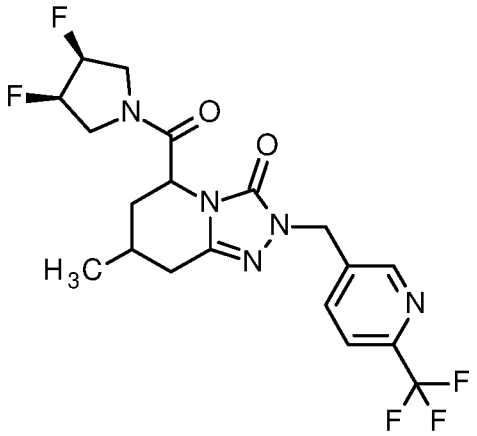
LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,75 min; MS (ESIpos): m /z = 432 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (1,79), –0,008 (16,00), 0,008 (13,81), 0,146 (1,79), 1,025 (13,71), 1,041 (14,11), 1,388 (1,39), 1,417 (1,59), 1,435 (1,49), 1,467 (0,70), 1,894 (2,09), 2,170 (3,88), 2,200 (2,88), 2,210

(3,78), 2,240 (2,39), 2,327 (2,09), 2,366 (2,19), 2,523 (6,86), 2,648 (2,78), 2,670 (2,39), 2,679 (2,88), 2,710 (2,19), 2,857 (1,29), 3,103 (1,09), 3,880 (0,70), 3,966 (1,09), 4,025 (0,80), 4,153 (0,70), 4,221 (1,09), 4,248 (1,39), 4,273 (1,29), 4,305 (1,29), 4,337 (0,89), 4,396 (3,98), 4,411 (4,37), 4,424 (3,88), 4,439 (3,78), 4,465 (0,80), 4,510 (0,70), 4,561 (0,70), 4,651 (0,70), 5,042 (10,93), 5,107 (0,50), 5,380 (1,19), 5,523 (1,09), 7,603 (3,48), 7,616 (6,56), 7,628 (3,78), 8,567 (6,06), 8,579 (5,96).

Ejemplo 336

(5RS,7RS)–5–{[(3R,4S)–3,4–Difluoropirrolidin–1–il]carbonil}–7–metil–2–{[6–(trifluorometil)piridin–3–il]metil}–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (mezcla diastereomérica 1; racemato)



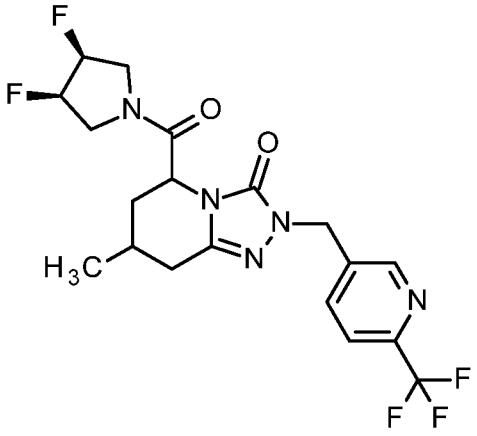
Ácido (5RS,7RS)–7–Metil–3–oxo–2–{[6–(trifluorometil)piridin–3–il]metil}–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (mezcla diastereomérica; 4 isómeros) (78,8 mg, 221 µmol) se cargó inicialmente en THF (2,0 ml) y HBTU (109 mg, 288 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (150 µl, 880 µmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 min, clorhidrato de (3R,4S)–3,4–difluoropirrolidina (38,1 mg, 265 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 78,9 mg (80% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,76 min; MS (ESIpos): m /z = 446 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (0,58), 0,146 (0,52), 1,023 (10,88), 1,027 (11,14), 1,039 (11,23), 1,290 (0,61), 1,322 (1,50), 1,354 (2,20), 1,385 (1,56), 1,417 (0,75), 1,874 (3,65), 2,157 (2,89), 2,187 (2,52), 2,197 (3,39), 2,228 (3,41), 2,246 (1,76), 2,260 (1,56), 2,278 (1,62), 2,327 (0,78), 2,366 (0,46), 2,642 (2,43), 2,683 (2,20), 2,710 (0,61), 3,461 (0,93), 3,495 (1,24), 3,504 (1,33), 3,513 (1,33), 3,548 (1,68), 3,598 (1,04), 3,617 (0,90), 3,631 (1,13), 3,651 (0,72), 3,664 (0,90), 3,674 (0,98), 3,687 (1,13), 3,697 (1,16), 3,709 (1,42), 3,721 (1,10), 3,731 (1,24), 3,744 (1,22), 3,772 (1,71), 3,807 (1,36), 3,842 (0,81), 3,884 (0,69), 3,982 (0,75), 3,997 (0,84), 4,010 (0,72), 4,027 (1,07), 4,043 (0,72), 4,056 (0,64), 4,070 (0,55), 4,115 (0,67), 4,130 (0,81), 4,143 (0,69), 4,158 (1,36), 4,174 (0,81), 4,187 (0,78), 4,202 (0,78), 4,648 (1,68), 4,654 (1,82), 4,663 (2,05), 4,671 (2,34), 4,682 (1,91), 4,690 (1,74), 4,696 (1,56), 4,986 (16,00), 5,054 (3,27), 5,249 (1,27), 5,260 (1,27), 5,270 (1,30), 5,282 (1,13), 5,322 (1,10), 5,340 (1,04), 5,384 (1,36), 5,407 (1,30), 5,460 (1,16), 5,486 (0,81), 6,088 (0,95), 7,917 (12,88), 8,663 (6,37).

Ejemplo 337

(5S,7S)–5–{[(3R,4S)–3,4–Difluoropirrolidin–1–il]carbonil}–7–metil–2–{[6–(trifluorometil)piridin–3–il]metil}–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (enantiómero 1)



(5RS,7RS)–5–{[(3R,4S)–3,4–Difluoropirrolidin–1–il]carbonil}–7–metil–2–{[6–(trifluorometil)piridin–3–il]metil}–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (diastereómero 1; racemato) se separó por HPLC preparativa quiral [preparación de la muestra: 66,7 mg disuelto en 7 ml de etanol; volumen de inyección: 0,15 ml; columna: Daicel Chiralcel® OD–H 5 µm, 250 x 20 mm; eluyente: n–heptano/etanol (60:40); tasa de flujo: 15 ml/min; temperatura 25 ºC; detección UV: 220 nm]. Después de la separación, se aislaron 21,7 mg de enantiómero 1, que se eluyó primero y 26,4 mg de enantiómero 2, que se eluyó más tarde.

Enantiómero 1:

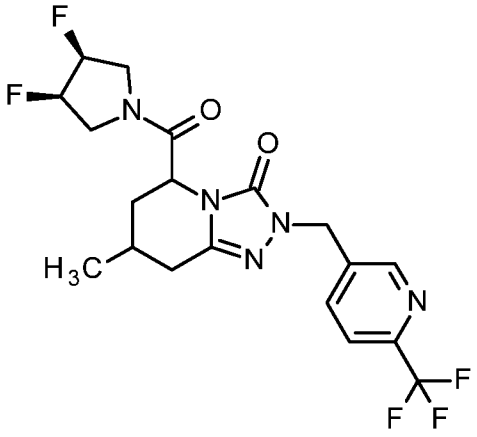
HPLC quiral analítica: R_t = 2,78 min, e.e. = 100% [columna: Daicel Chiralcel® IB–3 50 x 4,6 mm; eluyente: n–heptano/etanol 50:50; tasa de flujo: 1 ml/min; detección UV: 220 nm].

LC–MS (Procedimiento 15): R_t = 1,31 min; MS (ESIpos): m /z = 446 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (1,09), –0,008 (10,72), 0,008 (11,52), 0,146 (1,20), 1,023 (10,64), 1,028 (11,23), 1,039 (11,52), 1,044 (11,08), 1,236 (1,17), 1,290 (0,77), 1,322 (1,49), 1,354 (2,22), 1,386 (1,57), 1,418 (0,73), 1,875 (3,75), 2,157 (2,95), 2,187 (2,51), 2,198 (3,43), 2,228 (3,43), 2,245 (1,71), 2,263 (1,57), 2,279 (1,57), 2,328 (1,35), 2,643 (2,48), 2,670 (1,86), 2,679 (2,41), 2,710 (0,62), 3,461 (0,95), 3,495 (1,28), 3,504 (1,28), 3,514 (1,31), 3,548 (1,71), 3,598 (1,17), 3,616 (0,95), 3,630 (1,13), 3,650 (0,80), 3,664 (0,95), 3,674 (0,95), 3,688 (1,13), 3,697 (1,13), 3,709 (1,38), 3,721 (1,13), 3,731 (1,24), 3,744 (1,28), 3,772 (1,64), 3,807 (1,38), 3,841 (0,77), 3,934 (0,40), 3,982 (0,80), 3,997 (0,84), 4,010 (0,73), 4,027 (1,13), 4,043 (0,77), 4,056 (0,69), 4,070 (0,51), 4,115 (0,69), 4,130 (0,80), 4,143 (0,69), 4,159 (1,35), 4,173 (0,84), 4,186 (0,80), 4,202 (0,84), 4,648 (1,64), 4,655 (1,75), 4,663 (2,00), 4,670 (2,26), 4,682 (1,97), 4,690 (1,79), 4,697 (1,57), 4,986 (16,00), 5,055 (3,46), 5,249 (1,24), 5,260 (1,28), 5,271 (1,24), 5,322 (1,02), 5,340 (0,98), 5,406 (1,28), 5,461 (1,02), 6,086 (0,98), 7,916 (12,46), 7,919 (12,28), 8,664 (5,94).

Ejemplo 338

(5RS,7RS)–5–{[(3R,4S)–3,4–Difluoropirrolidin–1–il]carbonil}–7–metil–2–{[6–(trifluorometil)piridin–3–il]metil}–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (enantiómero 2)



(5RS,7RS)–5–{[(3R,4S)–3,4–Difluoropirrolidin–1–il]carbonil}–7–metil–2–{[6–(trifluorometil)piridin–3–il]metil}–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (diastereómero 1) se separó por HPLC preparativa quiral [preparación

de la muestra: 66,7 mg disuelto en 7 ml de etanol; volumen de inyección: 0,15 ml; columna: Daicel Chiralcel® OD–H 5 µm, 250 x 20 mm; eluyente: n–heptano/etanol (60:40); tasa de flujo: 15 ml/min; temperatura 25 ºC; detección UV: 220 nm]. Después de la separación, se aislaron 21,7 mg de enantiómero 1, que se eluyó primero y 26,4 mg de enantiómero 2, que se eluyó más tarde.

Enantiómero 2:

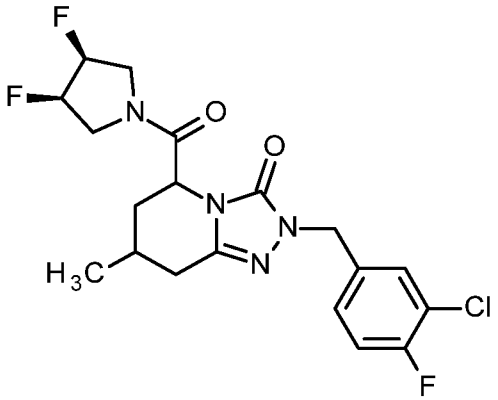
HPLC quiral analítica: R_t = 2,98 min, e.e. = 100% [columna: Daicel Chiralcel® IB–3 50 x 4,6 mm; eluyente: n–heptano/etanol 50:50; tasa de flujo: 1 ml/min; detección UV: 220 nm].

LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,76 min; MS (ESIpos): m /z = 446 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (1,26), –0,008 (10,77), 0,008 (10,65), 0,146 (1,26), 1,023 (10,81), 1,028 (11,26), 1,039 (11,65), 1,044 (11,19), 1,235 (1,03), 1,290 (0,76), 1,320 (1,49), 1,355 (2,14), 1,388 (1,53), 1,418 (0,73), 1,883 (1,49), 2,157 (3,17), 2,187 (2,60), 2,198 (3,63), 2,228 (3,55), 2,246 (1,76), 2,279 (1,57), 2,327 (1,45), 2,366 (0,42), 2,648 (2,41), 2,670 (1,79), 2,679 (2,33), 2,709 (0,50), 3,460 (0,80), 3,495 (0,99), 3,505 (1,11), 3,514 (1,15), 3,548 (1,53), 3,597 (0,92), 3,617 (0,84), 3,630 (0,99), 3,652 (0,57), 3,674 (0,84), 3,687 (1,03), 3,697 (0,92), 3,709 (1,22), 3,721 (1,03), 3,732 (0,99), 3,744 (0,99), 3,772 (1,41), 3,808 (1,26), 3,983 (0,76), 3,997 (0,80), 4,010 (0,76), 4,028 (1,07), 4,043 (0,76), 4,056 (0,69), 4,072 (0,53), 4,115 (0,65), 4,130 (0,76), 4,144 (0,69), 4,158 (1,26), 4,174 (0,73), 4,187 (0,69), 4,201 (0,65), 4,648 (1,57), 4,655 (1,76), 4,663 (2,06), 4,674 (2,33), 4,681 (2,02), 4,690 (1,76), 4,697 (1,60), 4,986 (16,00), 5,249 (1,07), 5,259 (1,07), 5,270 (1,11), 5,307 (0,76), 5,322 (0,84), 5,372 (1,03), 5,384 (1,11), 5,407 (1,07), 5,459 (0,99), 7,901 (0,95), 7,919 (12,18), 8,663 (6,07).

Ejemplo 339

(5RS,7RS)–2–(3–cloro–4–fluorobencil)–5–{[(3R,4S)–3,4–difluoropirrolidin–1–il]carbonil}–7–metil–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (mezcla diastereomérica; 4 isómeros)



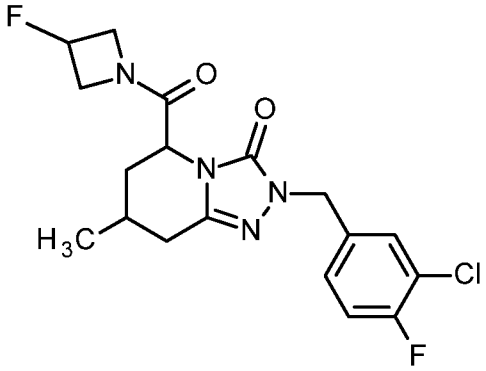
Ácido (5RS,7RS)–2–(3–cloro–4–fluorobencil)–7–metil–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (mezcla diastereomérica; 4 isómeros) (70,0 mg, 206 µmol) se cargó inicialmente en THF (2,0 ml) y HBTU (85,9 mg, 227 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (110 µl, 620 µmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 min, clorhidrato de (3R,4S)–3,4–difluoropirrolidina (35,5 mg, 247 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 54,2 mg (61% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,62 min; MS (ESIpos): m /z = 429 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (1,33), 0,008 (11,11), 0,146 (1,21), 1,026 (10,32), 1,038 (10,57), 1,317 (1,39), 1,348 (1,69), 1,385 (1,39), 1,414 (0,78), 1,885 (1,39), 2,073 (3,68), 2,154 (2,84), 2,185 (2,23), 2,195 (3,26), 2,226 (3,62), 2,328 (2,29), 2,367 (1,39), 2,648 (2,23), 2,670 (2,66), 2,710 (1,51), 3,512 (1,21), 3,548 (1,39), 3,629 (1,03), 3,710 (1,33), 3,759 (1,57), 3,806 (1,27), 3,851 (0,91), 4,020 (1,03), 4,162 (1,33), 4,653 (1,69), 4,673 (2,17), 4,801 (16,00), 5,270 (1,03), 5,406 (1,09), 5,458 (0,97), 7,256 (2,35), 7,377 (2,96), 7,398 (4,35), 7,418 (2,11), 7,444 (3,50), 7,462 (3,50).

Ejemplo 340

(5RS,7RS)–2–(3–cloro–4–fluorobencil)–5–[(3–fluoroazetidin–1–il)carbonil]–7–metil–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (mezcla diastereomérica; 4 isómeros)



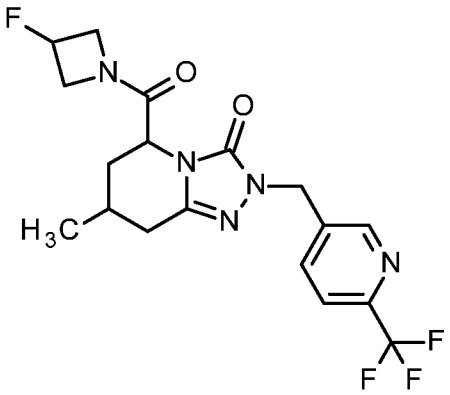
Ácido (5RS,7RS)–2–(3–cloro–4–fluorobencil)–7–metil–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (mezcla diastereomérica; 4 isómeros) (70,0 mg, 206 µmol) se cargó inicialmente en THF (2,0 ml) y HBTU (85,9 mg, 227 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (110 µl, 620 µmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 min, clorhidrato de 3–fluoroazetidina (27,6 mg, 247 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_18, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 57,2 mg (69% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,53 min; MS (ESIpos): m /z = 397 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 0,008 (2,93), 1,017 (15,46), 1,033 (16,00), 1,340 (0,54), 1,370 (1,55), 1,400 (1,84), 1,420 (1,72), 1,451 (0,70), 1,876 (1,86), 2,072 (4,68), 2,119 (1,08), 2,152 (4,88), 2,182 (3,65), 2,192 (4,50), 2,223 (2,93), 2,327 (0,62), 2,366 (0,44), 2,630 (3,05), 2,636 (3,11), 2,670 (3,23), 2,709 (0,56), 3,878 (0,75), 3,906 (0,97), 3,936 (1,30), 3,965 (1,55), 3,997 (0,71), 4,026 (0,85), 4,136 (0,63), 4,149 (0,72), 4,165 (0,58), 4,185 (0,85), 4,201 (0,82), 4,233 (1,94), 4,251 (1,38), 4,262 (1,43), 4,291 (1,59), 4,319 (1,46), 4,385 (4,37), 4,400 (4,82), 4,413 (5,10), 4,428 (3,90), 4,448 (0,69), 4,480 (1,31), 4,496 (0,86), 4,533 (0,78), 4,549 (0,82), 4,573 (0,46), 4,644 (0,59), 4,661 (0,68), 4,686 (0,63), 4,698 (0,69), 4,713 (0,73), 4,738 (0,54), 4,806 (14,39), 5,377 (1,22), 5,519 (1,21), 7,264 (3,03), 7,375 (3,36), 7,398 (5,54), 7,420 (2,62), 7,452 (3,55), 7,470 (3,56).

Ejemplo 341

(5RS,7RS)–5–[(3–Fluoroazetidin–1–il)carbonil]–7–metil–2–{[6–(trifluorometil)piridin–3–il]metil}–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (mezcla diastereomérica; 4 isómeros)



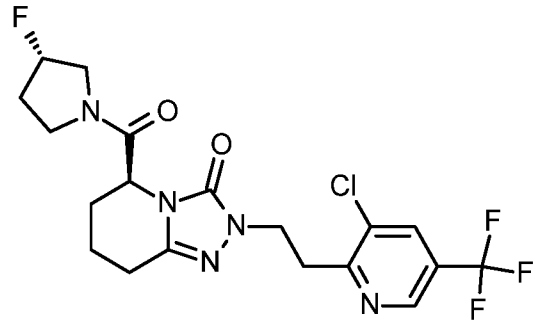
Ácido (5RS,7RS)–7–Metil–3–oxo–2–{[6–(trifluorometil)piridin–3–il]metil}–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (mezcla diastereomérica; 4 isómeros) (39,8 mg, 112 µmol) se cargó inicialmente en THF (2,0 ml) y HBTU (55,1 mg, 145 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (78 µl, 450 µmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 min, clorhidrato de 3–fluoroazetidina (15,0 mg, 134 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_18, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 7,20 mg (16% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,71 min; MS (ESIpos): m /z = 414 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (0,80), –0,008 (6,70), 0,008 (6,25), 0,146 (0,88), 1,019 (15,47), 1,035 (16,00), 1,377 (1,52), 1,397 (1,79), 1,407 (1,83), 1,426 (1,71), 1,456 (0,72), 1,883 (1,79), 2,156 (4,65), 2,185 (3,31), 2,195 (4,50), 2,226 (2,93), 2,327 (1,30), 2,366 (0,99), 2,524 (3,89), 2,636 (3,24), 2,671 (3,92), 2,710 (1,14), 3,881 (0,80), 3,913 (0,95), 3,938 (1,26), 3,966 (1,49), 3,994 (0,72), 4,027 (0,84), 4,152 (0,80), 4,185 (0,91), 4,220 (1,22), 4,237 (1,75), 4,271 (1,60), 4,303 (1,41), 4,322 (1,22), 4,388 (4,84), 4,403 (5,60), 4,416 (5,52), 4,430 (4,27), 4,477 (0,99), 4,506 (0,88), 4,541 (0,80), 4,556 (0,80), 4,656 (0,72), 4,712 (0,76), 4,990 (13,22), 5,381 (1,26), 5,515 (1,26), 7,900 (1,98), 7,920 (11,85), 7,949 (1,49), 8,673 (7,35).

Ejemplo 342

(5S)–2–{2–[3–cloro–5–(trifluorometil)piridin–2–il]etil}–5–{[(3S)–3–fluoropirrolidin–1–il]carbonil}–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona



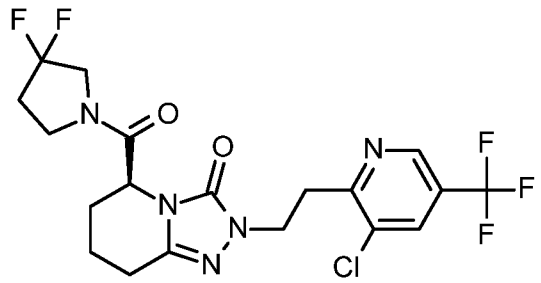
Ácido (5S)–2–{2–[3–cloro–5–(trifluorometil)piridin–2–il]etil}–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (75,0 mg, 72% de pureza, 138 µmol) se cargó inicialmente en THF (1,5 ml) y HBTU (99,6 mg, 263 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (110 µl, 620 µmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 min, clorhidrato de (3S)–3–fluoropirrolidina (29,5 mg, 235 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 50,9 mg (80% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,45 min; MS (ESIpos): m /z = 462 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (0,83), –0,008 (7,76), 0,008 (7,06), 0,146 (0,83), 1,723 (3,81), 1,876 (0,90), 1,989 (1,39), 2,060 (2,08), 2,073 (16,00), 2,129 (1,11), 2,256 (1,04), 2,327 (2,15), 2,366 (1,59), 2,523 (7,83), 2,594 (2,35), 2,602 (2,63), 2,645 (1,25), 2,669 (2,29), 2,710 (1,59), 3,282 (5,13), 3,383 (0,97), 3,453 (0,69), 3,480 (0,90), 3,580 (0,69), 3,606 (2,98), 3,631 (2,15), 3,705 (1,87), 3,727 (1,87), 3,751 (1,59), 3,769 (1,25), 3,836 (2,56), 3,975 (0,83), 3,995 (1,45), 4,011 (2,63), 4,028 (4,29), 4,056 (3,39), 4,075 (2,08), 4,091 (1,04), 4,110 (0,62), 4,599 (1,32), 4,609 (1,66), 4,615 (1,66), 4,625 (1,32), 4,657 (1,66), 4,666 (1,87), 4,673 (2,01), 4,681 (1,45), 5,250 (1,25), 5,380 (1,52), 5,502 (0,97), 5,934 (0,48), 8,410 (5,96), 8,877 (5,96).

Ejemplo 343

(5S)–2–{2–[3–cloro–5–(trifluorometil)piridin–2–il]etil}–5–[(3,3–difluoropirrolidin–1–il)carbonil]–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona



Ácido (5S)–2–{[3–cloro–5–(trifluorometil)piridin–2–il]etil}–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (65,0 mg, 166 µmol) se cargó inicialmente en THF (2,5 ml) a temperatura ambiente. Posteriormente, HBTU (82,0 mg, 216 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (87 µl, 500 µmol) se añadieron. Después de agitar durante 15 min, clorhidrato de 3,3–difluoropirrolidina (28,7 mg, 200 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. HBTU (82,0 mg, 216 µmol) y clorhidrato de 3,3–difluoropirrolidina (28,7 mg, 200 µmol) se

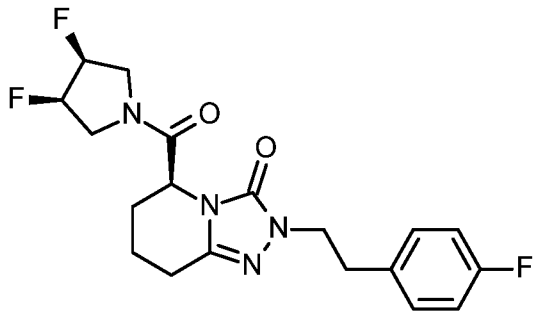
añadieron otra vez y la mezcla se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se mezcló con agua y acetato de etilo. La fase orgánica se removió y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 33,3 mg (42% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,59 min; MS (ESIpos): m /z = 480 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (1,01), 0,008 (7,50), 0,146 (0,97), 1,225 (1,31), 1,243 (7,46), 1,258 (8,43), 1,273 (4,85), 1,689 (5,30), 1,702 (7,20), 1,714 (6,68), 1,915 (2,16), 1,947 (3,24), 1,960 (3,10), 1,973 (4,07), 1,988 (3,13), 2,004 (2,39), 2,013 (2,65), 2,028 (2,87), 2,038 (2,91), 2,047 (2,28), 2,063 (2,20), 2,073 (16,00), 2,328 (1,75), 2,350 (1,19), 2,367 (3,32), 2,398 (2,76), 2,418 (2,65), 2,438 (1,79), 2,523 (11,00), 2,565 (5,41), 2,573 (4,03), 2,593 (6,97), 2,639 (2,39), 2,670 (1,94), 2,710 (1,57), 3,130 (0,71), 3,140 (0,75), 3,159 (0,67), 3,280 (8,47), 3,511 (5,45), 3,530 (9,44), 3,549 (5,00), 3,618 (1,42), 3,652 (3,24), 3,686 (3,54), 3,705 (2,01), 3,721 (1,79), 3,738 (3,88), 3,769 (4,92), 3,793 (3,69), 3,811 (1,83), 3,856 (1,83), 3,875 (3,58), 3,895 (2,05), 3,901 (2,46), 3,920 (1,12), 3,953 (1,04), 3,981 (3,66), 4,000 (3,28), 4,017 (6,94), 4,035 (11,93), 4,056 (11,75), 4,075 (5,93), 4,092 (2,80), 4,103 (1,75), 4,131 (2,24), 4,161 (2,09), 4,193 (0,90), 4,656 (2,87), 4,672 (4,03), 4,681 (2,87), 4,735 (3,06), 4,750 (3,99), 4,760 (2,91), 4,823 (0,71), 6,509 (1,19), 8,410 (11,82), 8,875 (12,16).

Ejemplo 344

(5S)–5–{[(3R,4S)–3,4–Difluoropirrolidin–1–il]carbonil}–2–[2–(4–fluorofenil)etil]–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona



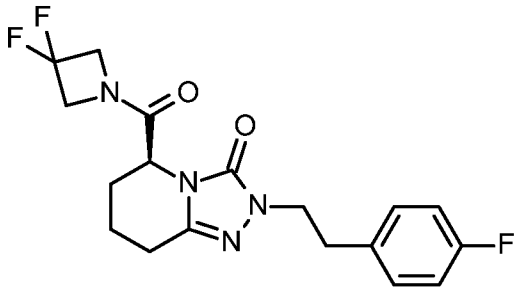
Ácido (5S)–2–[2–(4–Fluorofenil)etil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (73,1 mg, 240 µmol) se cargó inicialmente en THF (2,0 ml) y HBTU (118 mg, 311 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (130 µl, 720 µmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 min, clorhidrato de (3R,4S)–3,4–difluoropirrolidina (41,3 mg, 287 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. HBTU (90 mg, 240 µmol), clorhidrato de (3R,4S)–3,4–difluoropirrolidina (34,4 mg, 239 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (43 µl, 240 µmol) se añadieron otra vez y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 62,3 mg (66% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,76 min; MS (ESIpos): m /z = 395 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (1,11), –0,008 (9,50), 0,008 (9,19), 0,146 (1,15), 1,664 (1,94), 1,674 (2,46), 1,687 (3,33), 1,700 (4,32), 1,712 (4,95), 1,723 (4,83), 1,737 (3,13), 1,900 (1,11), 1,940 (2,42), 1,965 (1,74), 1,983 (3,29), 2,008 (2,26), 2,016 (2,22), 2,023 (2,46), 2,031 (2,26), 2,040 (2,02), 2,050 (1,74), 2,057 (1,90), 2,073 (13,15), 2,327 (1,11), 2,366 (1,47), 2,523 (4,55), 2,526 (3,92), 2,557 (4,87), 2,571 (4,36), 2,580 (3,52), 2,605 (3,21), 2,616 (5,98), 2,627 (3,33), 2,647 (1,39), 2,659 (2,46), 2,670 (2,30), 2,710 (1,58), 2,895 (7,80), 2,913 (16,00), 2,931 (8,28), 3,367 (0,59), 3,443 (1,27), 3,453 (0,75), 3,477 (2,14), 3,487 (1,58), 3,498 (2,06), 3,506 (2,26), 3,515 (1,90), 3,524 (1,98), 3,533 (1,98), 3,549 (1,19), 3,558 (1,62), 3,568 (0,99), 3,603 (1,74), 3,617 (1,94), 3,636 (1,27), 3,650 (1,39), 3,659 (2,02), 3,671 (3,13), 3,681 (2,34), 3,691 (2,02), 3,704 (2,77), 3,715 (2,77), 3,732 (3,45), 3,749 (4,00), 3,766 (7,92), 3,784 (12,55), 3,801 (8,75), 3,807 (7,49), 3,817 (4,04), 3,826 (4,24), 3,833 (2,77), 3,841 (3,09), 3,851 (1,47), 3,859 (1,47), 3,880 (1,43), 3,913 (1,62), 3,927 (1,94), 3,942 (1,27), 3,962 (1,90), 3,976 (1,90), 3,990 (1,23), 4,005 (1,15), 4,103 (1,19), 4,118 (1,39), 4,131 (1,27), 4,145 (2,30), 4,160 (1,43), 4,173 (1,27), 4,188 (1,15), 4,706 (5,54), 4,717 (6,65), 4,721 (7,29), 4,731 (5,27), 5,254 (1,86), 5,266 (2,06), 5,276 (1,70), 5,287 (1,31), 5,300 (1,47), 5,314 (1,47), 5,323 (1,35), 5,340 (1,50), 5,358 (1,66), 5,370 (1,86), 5,388 (1,70), 5,397 (1,98), 5,407 (1,82), 5,419 (1,23), 5,429 (1,35), 5,443 (1,54), 5,451 (1,58), 5,462 (1,50), 7,060 (5,35), 7,064 (7,29), 7,082 (13,35), 7,086 (14,61), 7,104 (9,23), 7,109 (8,63), 7,198 (6,34), 7,212 (9,74), 7,221 (10,69), 7,229 (8,44), 7,243 (5,54).

Ejemplo 345

(5S)–5–[(3,3–Difluoroazetidin–1–il)carbonil]–2–[2–(4–fluorofenil)etil]–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona



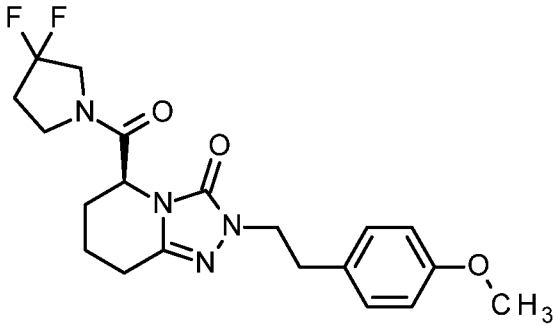
Ácido (5S)–2–[2–(4–Fluorofenil)etil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (73,1 mg, 240 µmol) se cargó inicialmente en THF (2,0 ml) y HBTU (118 mg, 311 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (130 µl, 720 µmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 min, clorhidrato de 3,3–difluoroazetidina (37,2 mg, 287 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 56,0 mg (61% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,40 min; MS (ESIpos): m /z = 381 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (1,79), 0,146 (1,90), 1,709 (4,36), 1,721 (6,60), 1,735 (5,71), 1,950 (2,35), 1,961 (3,58), 1,974 (3,36), 1,997 (1,79), 2,012 (2,69), 2,032 (3,02), 2,046 (2,24), 2,073 (6,60), 2,327 (2,80), 2,366 (2,35), 2,523 (10,85), 2,564 (4,36), 2,584 (4,92), 2,600 (5,82), 2,613 (6,83), 2,627 (3,36), 2,642 (1,23), 2,656 (2,24), 2,670 (3,58), 2,710 (2,46), 2,900 (6,94), 2,918 (13,87), 2,937 (7,61), 3,788 (6,60), 3,803 (10,74), 3,808 (11,19), 3,822 (5,26), 4,352 (4,03), 4,499 (4,81), 4,513 (7,94), 4,526 (4,70), 4,662 (2,35), 4,694 (2,69), 4,770 (1,12), 4,799 (2,46), 4,830 (2,24), 7,062 (7,16), 7,084 (16,00), 7,106 (10,29), 7,207 (9,40), 7,221 (10,85), 7,228 (9,17), 7,242 (7,05).

Ejemplo 346

(5S)–5–[(3,3–Difluoropirrolidin–1–il)carbonil]–2–[2–(4–metoxifenil)etil]–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona



Ácido (5S)–2–[2–(4–Metoxifenil)etil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (92,0 mg, 290 µmol) se cargó inicialmente en THF (2,0 ml) y HBTU (143 mg, 377 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (150 µl, 870 µmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 min, clorhidrato de 3,3–difluoropirrolidina (49,9 mg, 348 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 51,6 mg (92% de pureza, 40% de la teoría) del compuesto del título.

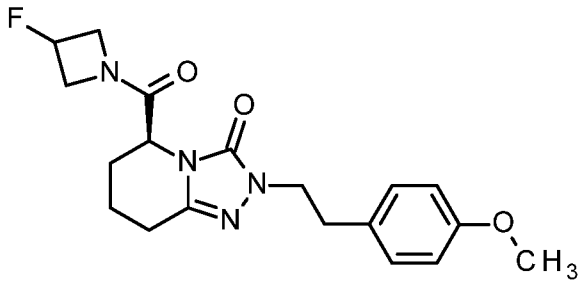
LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,75 min; MS (ESIpos): m /z = 407 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 0,008 (2,58), 1,701 (2,94), 1,713 (4,02), 1,724 (3,77), 1,909 (0,73), 1,957 (1,87), 1,970 (1,77), 1,981 (2,06), 1,995 (2,06), 2,005 (1,63), 2,015 (1,54), 2,031 (1,60), 2,041 (1,55), 2,051 (1,14), 2,066 (1,03), 2,073 (1,41), 2,085 (0,51), 2,328 (0,87), 2,354 (0,71), 2,371 (1,17), 2,403 (1,47), 2,421 (1,42), 2,442 (1,09), 2,523 (4,27), 2,573 (3,78), 2,580 (3,40), 2,596 (2,90), 2,609 (2,10), 2,620 (3,47), 2,631 (1,84), 2,664 (1,65), 2,690 (0,57), 2,710 (0,63), 2,731 (0,98), 2,830 (5,18), 2,849 (10,41), 2,867 (5,46), 2,890 (1,30), 3,519 (15,11), 3,539 (11,03), 3,557 (6,77), 3,659 (1,93), 3,691 (2,71), 3,724 (5,71), 3,743 (6,41), 3,761 (4,83), 3,766 (6,69), 3,787 (4,86), 3,821 (1,36), 3,869 (0,93), 3,887 (1,96), 3,913 (1,36), 3,932 (0,62), 3,956 (0,62), 3,984 (1,22), 3,997 (0,65), 4,013

(0,85), 4,025 (1,11), 4,055 (0,62), 4,119 (0,74), 4,150 (1,12), 4,178 (1,12), 4,208 (0,51), 4,464 (0,46), 4,671 (1,50), 4,687 (2,17), 4,696 (1,57), 4,749 (1,55), 4,758 (1,90), 4,764 (2,10), 4,773 (1,54), 6,826 (13,56), 6,848 (16,00), 7,100 (14,23), 7,121 (12,19).

Ejemplo 347

(5S)–5–[(3–Fluoroazetidin–1–il)carbonil]–2–[2–(4–metoxifenil)etil]–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona



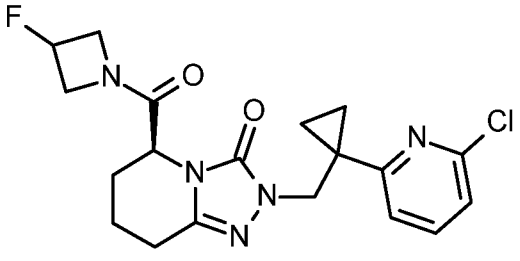
Ácido (5S)–2–[2–(4–Metoxifenil)etil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (92,0 mg, 290 µmol) se cargó inicialmente en THF (2,0 ml) y HBTU (143 mg, 377 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (150 µl, 870 µmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 min, clorhidrato de 3–fluoroazetidina (38,8 mg, 348 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 58,3 mg (54% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,67 min; MS (ESIpos): m /z = 375 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (0,49), 0,146 (0,54), 1,717 (7,02), 1,909 (1,85), 1,922 (2,69), 1,934 (2,88), 1,943 (2,71), 1,955 (2,23), 1,977 (2,25), 1,995 (3,16), 2,012 (2,77), 2,029 (1,85), 2,047 (0,94), 2,072 (7,93), 2,327 (0,82), 2,366 (0,75), 2,572 (5,35), 2,594 (3,84), 2,610 (5,84), 2,624 (3,07), 2,639 (1,24), 2,652 (2,00), 2,665 (1,61), 2,710 (0,97), 2,834 (5,71), 2,852 (11,15), 2,871 (6,06), 3,368 (1,09), 3,531 (6,66), 3,751 (6,68), 3,761 (8,12), 3,769 (6,74), 3,780 (4,30), 3,891 (1,38), 3,906 (1,68), 3,935 (1,59), 3,970 (1,85), 3,994 (1,27), 4,138 (0,90), 4,154 (1,01), 4,168 (0,80), 4,225 (2,17), 4,252 (2,10), 4,282 (1,85), 4,293 (1,55), 4,316 (1,82), 4,345 (1,31), 4,384 (0,88), 4,407 (1,31), 4,430 (1,05), 4,450 (6,06), 4,465 (8,68), 4,476 (6,14), 4,498 (1,18), 4,523 (0,71), 4,601 (0,80), 4,616 (0,94), 4,654 (0,90), 4,670 (0,94), 4,680 (0,88), 4,694 (0,69), 5,327 (1,14), 5,387 (1,14), 5,469 (1,18), 5,530 (1,16), 6,827 (13,64), 6,848 (16,00), 7,105 (10,12), 7,121 (8,80).

Ejemplo 348

(5S)–2–{[1–(6–cloropiridin–2–il)ciclopropil]metil}–5–[(3–fluoroazetidin–1–il)carbonil]–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona



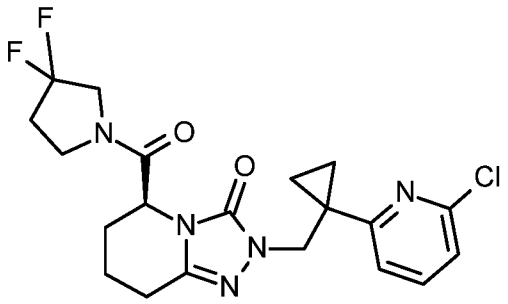
Ácido (5S)–2–{[1–(6–cloropiridin–2–il)ciclopropil]metil}–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (60,0 mg, 172 µmol) se cargó inicialmente en THF (3,0 ml) y HBTU (84,8 mg, 224 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (90 µl, 520 µmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 min, clorhidrato de 3–fluoroazetidina (23,0 mg, 206 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 12,1 mg (17% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,35 min; MS (ESIpos): m /z = 406 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (0,72), –0,008 (6,41), 0,008 (5,61), 0,146 (0,68), 1,107 (0,87), 1,124 (1,74), 1,140 (4,78), 1,166 (16,00), 1,679 (2,92), 1,929 (1,71), 1,991 (1,40), 2,327 (1,21), 2,366 (0,99), 2,523 (5,99), 2,565 (3,94), 2,578 (2,01), 2,594 (0,83), 2,607 (1,33), 2,670 (1,36), 2,690 (0,49), 2,710 (0,99), 3,883 (0,57), 3,914 (1,06), 3,947 (1,18), 3,988 (2,24), 4,033 (3,45), 4,091 (2,73), 4,116 (2,58), 4,129 (1,52), 4,154 (1,90), 4,211 (1,06), 4,227 (1,48), 4,257 (1,21), 4,290 (0,95), 4,310 (0,91), 4,345 (0,49), 4,373 (0,68), 4,410 (0,49), 4,433 (0,68), 4,504 (3,68), 4,623 (0,57), 4,663 (0,53), 5,340 (0,68), 5,401 (0,64), 5,483 (0,61), 5,543 (0,61), 7,243 (5,95), 7,262 (6,60), 7,571 (2,43), 7,578 (2,50), 7,590 (3,30), 7,598 (3,15), 7,699 (1,63), 7,710 (1,78), 7,718 (2,84), 7,729 (2,65), 7,738 (1,33), 7,749 (1,10).

Ejemplo 349

(5S)–2–{[1–(6–cloropiridin–2–il)ciclopropil]metil}–5–[(3,3–difluoropirrolidin–1–il)carbonil]–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona



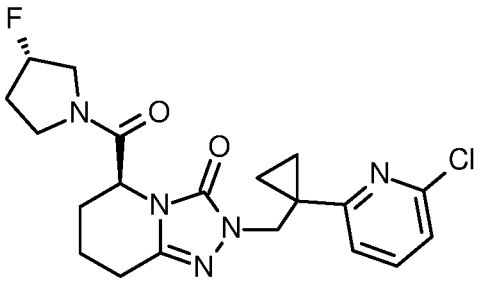
Ácido (5S)–2–{[1–(6–cloropiridin–2–il)ciclopropil]metil}–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (60,0 mg, 172 µmol) se cargó inicialmente en THF (3,0 ml) y HBTU (84,8 mg, 224 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (90 µl, 520 µmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 min, clorhidrato de 3,3–difluoropirrolidina (29,6 mg, 206 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 19,6 mg (26% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,81 min; MS (ESIpos): m /z = 438 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (1,50), –0,008 (14,75), 0,008 (12,25), 0,146 (1,75), 1,110 (3,75), 1,128 (5,00), 1,148 (3,50), 1,168 (16,00), 1,699 (2,25), 1,961 (2,25), 2,327 (4,25), 2,366 (3,25), 2,407 (1,75), 2,523 (15,00), 2,563 (5,25), 2,575 (5,25), 2,617 (1,75), 2,670 (4,50), 2,710 (3,25), 3,533 (3,25), 3,544 (3,25), 3,653 (2,00), 3,687 (2,25), 3,729 (1,50), 3,760 (4,00), 3,787 (2,50), 3,899 (2,00), 3,923 (1,50), 3,941 (1,50), 3,965 (5,50), 4,002 (7,75), 4,130 (6,00), 4,163 (4,75), 4,724 (2,50), 4,796 (2,50), 7,242 (8,75), 7,262 (9,75), 7,569 (7,75), 7,589 (10,25), 7,701 (7,00), 7,721 (11,50), 7,740 (5,00).

Ejemplo 350

(5S)–2–{[1–(6–cloropiridin–2–il)ciclopropil]metil}–5–{[(3S)–3–fluoropirrolidin–1–il]carbonil}–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona



Ácido (5S)–2–{[1–(6–cloropiridin–2–il)ciclopropil]metil}–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (60,0 mg, 172 µmol) se cargó inicialmente en THF (3,0 ml) y HBTU (84,8 mg, 224 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (90 µl, 520 µmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 min, clorhidrato de (3S)–3–fluoropirrolidina (25,9 mg, 206 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que

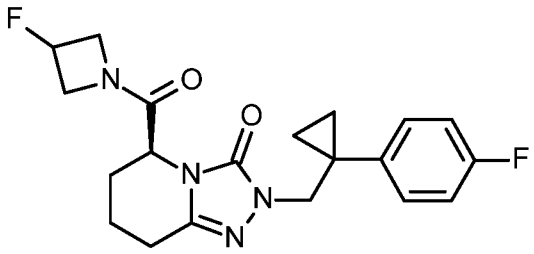
contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 22,5 mg (31% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,74 min; MS (ESIpos): m /z = 420 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (1,70), –0,008 (14,64), 0,008 (12,26), 0,146 (1,70), 1,061 (2,04), 1,094 (1,70), 1,108 (4,43), 1,128 (5,45), 1,147 (3,74), 1,167 (12,94), 1,699 (4,43), 1,869 (1,36), 1,997 (2,72), 2,102 (2,04), 2,133 (2,04), 2,261 (1,70), 2,327 (4,43), 2,366 (3,74), 2,395 (0,68), 2,523 (16,00), 2,575 (4,09), 2,620 (1,70), 2,670 (4,77), 2,710 (3,74), 3,233 (1,02), 3,260 (1,70), 3,383 (2,72), 3,453 (1,36), 3,480 (1,70), 3,617 (3,74), 3,642 (3,74), 3,669 (2,38), 3,683 (2,04), 3,703 (2,04), 3,722 (3,40), 3,736 (3,06), 3,764 (3,06), 3,840 (3,74), 3,942 (4,09), 3,958 (3,06), 3,979 (5,45), 3,996 (4,77), 4,122 (4,43), 4,144 (5,79), 4,159 (3,06), 4,182 (4,09), 4,639 (2,04), 4,655 (2,38), 4,665 (1,70), 4,697 (2,38), 4,712 (3,06), 4,722 (2,38), 5,255 (2,04), 5,384 (2,38), 5,506 (1,36), 7,242 (9,53), 7,261 (10,21), 7,344 (0,68), 7,568 (4,09), 7,587 (5,79), 7,602 (6,47), 7,699 (3,74), 7,705 (4,43), 7,719 (5,79), 7,724 (7,49), 7,738 (2,72), 7,744 (3,06).

Ejemplo 351

(5S)–5–[(3–Fluoroazetidin–1–il)carbonil]–2–{[1–(4–fluorofenil)ciclopropil]metil}–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona



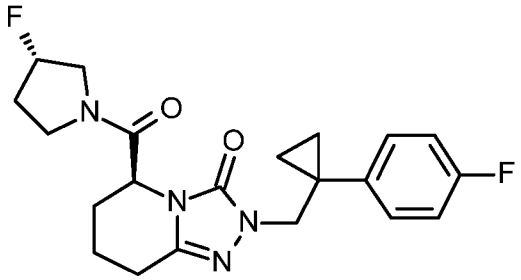
Ácido (5S)–2–{[1–(4–Fluorofenil)ciclopropil]metil}–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (80,0 mg, 241 µmol) se cargó inicialmente en THF (4,0 ml) y HBTU (119 mg, 314 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (130 µl, 720 µmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 min, clorhidrato de 3–fluoroazetidina (32,3 mg, 290 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 40,8 mg (44% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,43 min; MS (ESIpos): m /z = 389 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (1,23), –0,008 (16,00), 0,008 (9,89), 0,146 (1,12), 0,767 (3,30), 0,800 (3,41), 0,825 (1,29), 0,995 (7,97), 1,692 (3,30), 1,931 (1,86), 2,327 (1,66), 2,366 (1,35), 2,524 (8,89), 2,571 (2,64), 2,615 (0,92), 2,670 (1,38), 2,710 (1,09), 3,698 (3,56), 3,735 (5,53), 3,830 (2,12), 3,850 (2,01), 3,865 (1,69), 3,886 (1,81), 3,955 (0,95), 4,182 (1,49), 4,212 (1,35), 4,441 (3,27), 4,618 (0,57), 5,310 (0,66), 5,455 (0,66), 7,015 (2,78), 7,035 (5,30), 7,057 (3,07), 7,229 (3,73), 7,243 (4,79), 7,260 (2,72).

Ejemplo 352

(5S)–2–{[1–(4–Fluorofenil)ciclopropil]metil}–5–{[(3S)–3–fluoropirrolidin–1–il]carbonil}–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona



Ácido (5S)–2–{[1–(4–Fluorofenil)ciclopropil]metil}–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (80,0 mg, 241 µmol) se cargó inicialmente en THF (4,0 ml) y HBTU (119 mg, 314 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (130 µl, 720 µmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar a temperatura ambiente

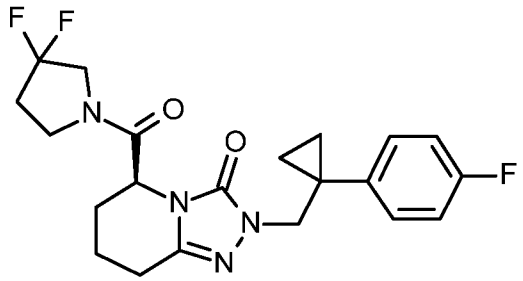
durante 15 min, clorhidrato de (3S)–3–fluoropirrolidina (36,4 mg, 290 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 44,6 mg (46% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,47 min; MS (ESIpos): m /z = 403 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (1,34), –0,008 (16,00), 0,008 (9,57), 0,146 (1,23), 0,723 (1,95), 0,750 (3,55), 0,778 (0,77), 0,811 (3,65), 0,835 (1,80), 0,983 (3,09), 0,998 (8,13), 1,710 (4,06), 1,838 (0,82), 1,873 (1,18), 1,997 (2,83), 2,008 (2,42), 2,019 (2,11), 2,033 (2,01), 2,048 (1,80), 2,073 (1,85), 2,125 (1,34), 2,249 (1,39), 2,327 (1,65), 2,366 (1,18), 2,519 (8,64), 2,524 (7,36), 2,586 (3,09), 2,628 (1,34), 2,669 (1,39), 2,710 (1,03), 3,379 (0,98), 3,389 (1,03), 3,450 (0,77), 3,476 (1,03), 3,486 (0,98), 3,563 (0,77), 3,598 (2,62), 3,616 (2,32), 3,633 (2,26), 3,649 (4,63), 3,659 (4,12), 3,685 (6,07), 3,695 (5,30), 3,732 (1,95), 3,753 (1,44), 3,782 (0,57), 3,818 (3,04), 3,859 (3,76), 3,880 (4,32), 3,895 (2,78), 3,916 (3,09), 4,586 (1,59), 4,595 (1,90), 4,602 (1,95), 4,610 (1,59), 4,644 (2,01), 4,654 (2,11), 4,659 (2,57), 4,668 (1,70), 5,247 (1,44), 5,368 (1,44), 5,491 (1,13), 7,015 (5,66), 7,037 (11,63), 7,058 (6,38), 7,221 (4,73), 7,228 (6,23), 7,234 (6,48), 7,242 (8,95), 7,250 (5,86), 7,257 (4,17), 7,264 (4,22).

Ejemplo 353

(5S)–5–[(3,3–Difluoropirrolidin–1–il)carbonil]–2–{[1–(4–fluorofenil)ciclopropil]metil}–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona



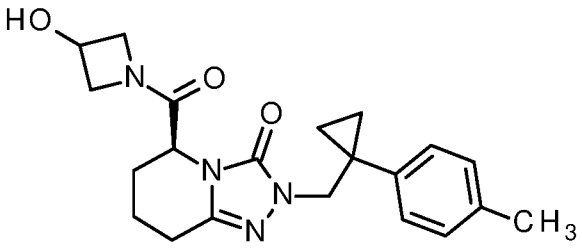
Ácido (5RS)–2–{[1–(4–Fluorofenil)ciclopropil]metil}–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (80,0 mg, 241 µmol) se cargó inicialmente en THF (4,0 ml) y HBTU (119 mg, 314 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (130 µl, 720 µmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 min, clorhidrato de 3,3–difluoropirrolidina (41,6 mg, 290 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 46,1 mg (45% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,61 min; MS (ESIpos): m /z = 421 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (0,60), –0,008 (5,39), 0,008 (4,70), 0,146 (0,62), 0,717 (1,43), 0,726 (2,10), 0,753 (4,13), 0,780 (1,04), 0,808 (4,45), 0,833 (2,33), 0,842 (1,75), 0,957 (1,50), 0,966 (1,34), 0,980 (3,94), 0,996 (11,00), 1,013 (3,41), 1,024 (1,20), 1,037 (1,04), 1,649 (1,59), 1,662 (2,05), 1,695 (3,09), 1,705 (3,02), 1,949 (2,90), 1,959 (2,95), 1,974 (3,18), 1,986 (3,07), 2,012 (1,64), 2,021 (1,24), 2,037 (1,08), 2,072 (3,37), 2,327 (0,65), 2,345 (0,81), 2,366 (1,89), 2,385 (1,52), 2,394 (1,68), 2,414 (1,64), 2,434 (1,20), 2,455 (0,71), 2,469 (1,57), 2,568 (3,07), 2,582 (5,12), 2,594 (2,49), 2,612 (1,11), 2,624 (1,78), 2,636 (0,88), 2,670 (0,69), 2,710 (0,71), 3,507 (3,46), 3,526 (5,76), 3,545 (2,88), 3,615 (0,55), 3,648 (2,14), 3,662 (5,37), 3,682 (2,65), 3,699 (7,52), 3,716 (1,41), 3,724 (1,11), 3,738 (3,00), 3,750 (1,54), 3,769 (4,10), 3,787 (1,13), 3,803 (0,55), 3,845 (1,13), 3,870 (8,00), 3,883 (1,54), 3,890 (1,84), 3,906 (5,42), 3,926 (0,76), 3,954 (1,52), 3,968 (0,71), 3,983 (1,06), 3,996 (1,34), 4,024 (0,83), 4,096 (0,85), 4,127 (1,38), 4,154 (1,34), 4,185 (0,55), 4,653 (1,87), 4,667 (2,67), 4,677 (1,84), 4,726 (1,91), 4,735 (2,24), 4,741 (2,58), 4,750 (1,91), 7,014 (7,26), 7,019 (2,61), 7,036 (16,00), 7,058 (9,18), 7,066 (1,08), 7,218 (1,11), 7,226 (9,22), 7,231 (4,54), 7,239 (10,44), 7,247 (8,88), 7,256 (3,53), 7,261 (7,56).

Ejemplo 354

(5S)–5–[(3–Hidroxiazetidin–1–il)carbonil]–2–{[1–(4–metilfenil)ciclopropil]metil}–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona



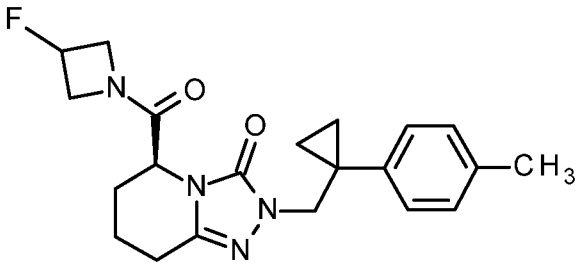
Ácido (5S)–2–{[1–(4–Metilfenil)ciclopropil]metil}–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (45,0 mg, 137 µmol) se cargó inicialmente en THF (2,0 ml) y HBTU (67,8 mg, 179 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (72 µl, 410 µmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 min, clorhidrato de azetidin–3–ol (18,1 mg, 165 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 19,1 mg (36% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,32 min; MS (ESIpos): m /z = 383 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 0,008 (1,07), 0,711 (0,96), 0,777 (1,56), 0,802 (0,80), 0,930 (0,49), 0,944 (0,73), 0,969 (2,84), 0,984 (1,24), 0,994 (0,48), 1,681 (1,53), 1,691 (1,56), 1,878 (0,47), 1,903 (1,19), 1,914 (1,15), 1,944 (0,79), 1,954 (0,79), 2,236 (16,00), 2,451 (0,40), 2,565 (1,96), 2,577 (1,01), 2,594 (0,50), 2,607 (0,81), 3,572 (0,54), 3,582 (0,58), 3,606 (1,21), 3,618 (0,65), 3,631 (0,67), 3,643 (0,72), 3,654 (1,10), 3,692 (1,94), 3,730 (1,42), 3,879 (1,86), 3,900 (1,83), 3,915 (1,14), 3,936 (1,03), 3,956 (0,55), 3,968 (0,60), 3,979 (0,65), 3,992 (1,11), 4,009 (0,68), 4,036 (0,52), 4,076 (0,51), 4,092 (0,65), 4,116 (0,47), 4,242 (0,53), 4,261 (0,84), 4,281 (0,54), 4,395 (0,64), 4,410 (1,18), 4,418 (1,24), 4,430 (1,31), 4,440 (1,31), 4,456 (1,31), 4,476 (1,35), 5,779 (1,94), 5,793 (1,32), 7,026 (3,34), 7,045 (5,44), 7,103 (3,59), 7,110 (3,97), 7,123 (2,43), 7,130 (2,29).

Ejemplo 355

(5S)–5–[(3–Fluoroazetidin–1–il)carbonil]–2–{[1–(4–metilfenil)ciclopropil]metil}–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona



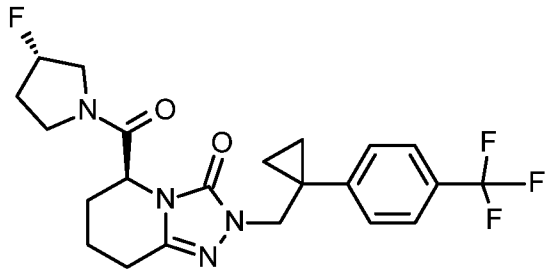
Ácido (5S)–2–{[1–(4–Metilfenil)ciclopropil]metil}–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (45,0 mg, 137 µmol) se cargó inicialmente en THF (2,0 ml) y HBTU (67,8 mg, 179 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (72 µl, 410 µmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 min, clorhidrato de 3–fluoroazetidina (1:1) (18,4 mg, 165 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 17,3 mg (33% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,57 min; MS (ESIpos): m /z = 385 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,008 (2,15), 0,008 (1,85), 0,734 (1,36), 0,773 (1,76), 0,798 (0,79), 0,926 (0,52), 0,935 (0,45), 0,966 (3,73), 0,982 (1,21), 0,993 (0,45), 1,690 (1,97), 1,931 (1,03), 1,967 (0,82), 1,982 (0,70), 2,002 (0,48), 2,234 (16,00), 2,327 (0,70), 2,366 (0,52), 2,523 (3,12), 2,570 (1,58), 2,614 (0,58), 2,669 (0,76), 2,709 (0,55), 3,693 (1,12), 3,735 (1,61), 3,874 (2,30), 3,911 (1,61), 3,957 (0,58), 4,187 (0,67), 4,213 (0,70), 4,243 (0,52), 4,255 (0,55), 4,282 (0,67), 4,429 (1,52), 4,443 (2,30), 4,455 (1,55), 7,025 (2,88), 7,044 (4,61), 7,109 (3,64), 7,124 (2,42).

Ejemplo 356

(5S)–5–{[(3S)–3–Fluoropirrolidin–1–il]carbonil}–2–({1–[4–(trifluorometil)fenil]ciclopropil}metil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona



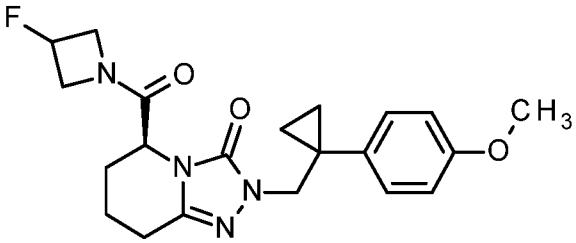
Ácido (5S)–3–Oxo–2–({1–[4–(trifluorometil)fenil]ciclopropil}metil)–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (57,4 mg, 151 µmol) se cargó inicialmente en THF (1,4 ml) y HBTU (74,2 mg, 196 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (79 µl, 450 µmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 min, clorhidrato de (3S)–3–fluoropirrolidina (1:1) (22,7 mg, 181 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_18, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 38,5 mg (55% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,94 min; MS (ESIpos): m /z = 453 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (1,70), –0,008 (16,00), 0,146 (1,70), 0,858 (2,30), 0,939 (1,53), 1,112 (4,68), 1,709 (1,79), 1,871 (0,51), 1,999 (1,28), 2,073 (1,45), 2,251 (0,60), 2,327 (2,64), 2,366 (2,21), 2,589 (1,45), 2,669 (2,81), 2,710 (2,30), 3,491 (0,51), 3,592 (1,45), 3,615 (1,19), 3,688 (0,94), 3,707 (1,02), 3,732 (0,85), 3,763 (1,45), 3,799 (2,21), 3,807 (2,04), 3,920 (1,62), 3,935 (1,87), 3,957 (1,11), 3,971 (1,19), 4,607 (0,77), 4,665 (1,11), 5,247 (0,68), 5,380 (0,68), 5,492 (0,51), 7,430 (2,81), 7,449 (3,66), 7,571 (4,77), 7,592 (3,66).

Ejemplo 357

(5S)–5–[(3–Fluoroazetidin–1–il)carbonil]–2–{[1–(4–metoxifenil)ciclopropil]metil}–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona



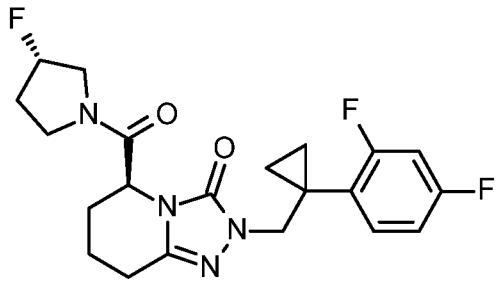
Ácido (5S)–2–{[1–(4–Metoxifenil)ciclopropil]metil}–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (93,2 mg, 50% de pureza, 136 µmol) se cargó inicialmente en THF (1,2 ml) y HBTU (134 mg, 353 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (140 µl, 810 µmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 min, clorhidrato de 3–fluoroazetidina (18,2 mg, 163 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_18, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 38,1 mg (70% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,77 min; MS (ESIpos): m /z = 401 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (0,69), –0,008 (6,04), 0,008 (5,43), 0,147 (0,65), 0,705 (0,82), 0,742 (1,16), 0,938 (2,29), 1,696 (1,21), 1,934 (0,65), 2,072 (0,73), 2,328 (1,55), 2,366 (0,99), 2,523 (4,36), 2,670 (1,38), 2,710 (0,99), 3,674 (0,60), 3,700 (16,00), 3,834 (1,29), 3,869 (1,08), 4,281 (0,47), 4,426 (0,95), 4,440 (1,51), 4,451 (0,99), 6,775 (2,20), 6,796 (2,46), 7,131 (1,73), 7,146 (1,60).

Ejemplo 358

(5S)–2–{[1–(2,4–Difluorofenil)ciclopropil]metil}–5–{[(3S)–3–fluoropirrolidin–1–il]carbonil}–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona



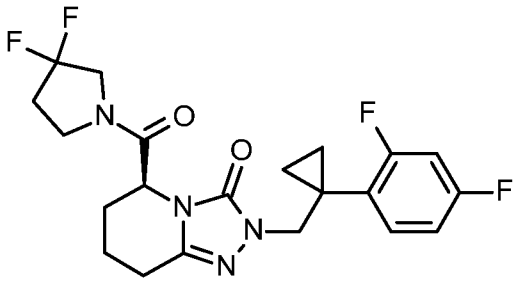
Ácido (5S)–2–{[1–(2,4–Difluorofenil)ciclopropil]metil}–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (78,0 mg, 223 µmol) se cargó inicialmente en THF (2,0 ml) y HBTU (110 mg, 290 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (120 µl, 670 µmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 min, clorhidrato de (3S)–3–fluoropirrolidina (28,0 mg, 223 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 42,3 mg (45% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,52 min; MS (ESIpos): m /z = 421 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (1,76), –0,008 (16,00), 0,008 (12,28), 0,146 (1,76), 0,732 (2,71), 0,765 (2,65), 1,001 (5,42), 1,690 (2,08), 1,995 (1,26), 2,073 (1,39), 2,327 (2,65), 2,366 (1,45), 2,669 (2,83), 2,710 (1,76), 3,606 (2,20), 3,632 (2,65), 3,700 (1,76), 3,805 (3,15), 3,823 (1,95), 3,859 (1,45), 4,626 (1,26), 6,910 (2,08), 7,112 (1,76), 7,134 (1,83).

Ejemplo 359

(5S)–2–{[1–(2,4–Difluorofenil)ciclopropil]metil}–5–[(3,3–difluoropirrolidin–1–il)carbonil]–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona



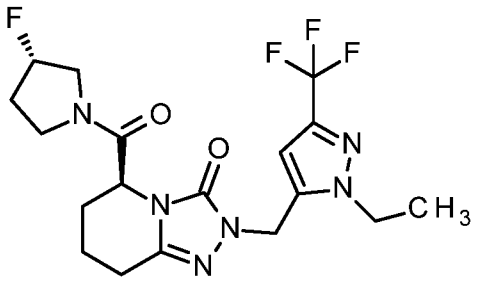
Ácido (5S)–2–{[1–(2,4–Difluorofenil)ciclopropil]metil}–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (78,0 mg, 100% de pureza, 223 µmol) se cargó inicialmente en THF (2,0 ml) y HBTU (110 mg, 290 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (120 µl, 670 µmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 min, clorhidrato de 3,3–difluoropirrolidina (32,1 mg, 223 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 42,2 mg (43% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,66 min; MS (ESIpos): m /z = 439 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (1,72), –0,008 (16,00), 0,008 (12,30), 0,146 (1,63), 0,712 (1,03), 0,735 (3,44), 0,764 (3,78), 0,788 (1,12), 1,001 (7,83), 1,679 (1,81), 1,969 (1,63), 2,073 (8,09), 2,327 (2,41), 2,366 (2,67), 2,431 (1,20), 2,523 (9,29), 2,591 (1,20), 2,670 (2,49), 2,710 (2,24), 3,493 (1,63), 3,512 (3,10), 3,530 (1,55), 3,604 (1,89), 3,613 (1,72), 3,640 (2,92), 3,649 (2,58), 3,670 (1,20), 3,719 (1,38), 3,731 (1,03), 3,752 (1,46), 3,808 (2,41), 3,819 (2,32), 3,844 (2,15), 3,855 (2,15), 3,946 (0,77), 3,986 (0,69), 4,106 (0,69), 4,138 (0,60), 4,634 (1,29), 4,707 (1,29), 6,889 (1,03), 6,910 (2,24), 6,924 (1,12), 7,085 (1,20), 7,091 (1,20), 7,112 (1,89), 7,134 (1,81), 7,150 (2,06), 7,171 (1,98), 7,189 (0,77).

Ejemplo 360

(5S)–2–{[1–Etil–3–(trifluorometil)–1H–pirazol–5–il]metil}–5–{[(3S)–3–fluoropirrolidin–1–il]carbonil}–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona



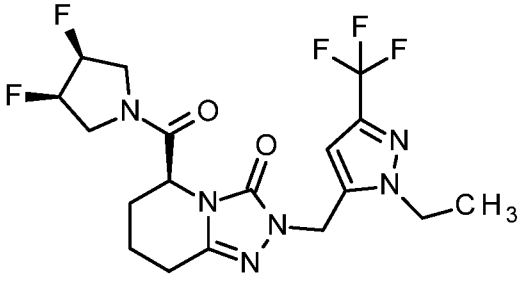
Ácido (5S)–2–{[1–Etil–3–(trifluorometil)–1H–pirazol–5–il]metil}–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (99,9 mg, 91% de pureza, 254 µmol) se cargó inicialmente en THF (2,0 ml) y HBTU (125 mg, 330 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (130 µl, 760 µmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 min, clorhidrato de (3S)–3–fluoropirrolidina (1:1) (38,2 mg, 304 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 49,2 mg (45% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,39 min; MS (ESIpos): m /z = 431 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,008 (2,11), 0,008 (1,84), 1,352 (7,67), 1,370 (16,00), 1,387 (7,75), 1,716 (2,42), 1,729 (2,81), 1,739 (2,10), 1,863 (0,55), 1,874 (0,50), 1,897 (0,67), 1,968 (0,55), 2,002 (0,92), 2,011 (1,11), 2,038 (0,79), 2,054 (1,06), 2,064 (1,33), 2,073 (5,60), 2,084 (1,60), 2,099 (1,51), 2,134 (1,15), 2,170 (0,42), 2,218 (0,70), 2,239 (0,78), 2,267 (0,94), 2,327 (0,51), 2,366 (0,50), 2,565 (1,79), 2,581 (1,33), 2,608 (2,16), 2,650 (0,82), 2,664 (0,58), 2,669 (0,55), 2,710 (0,51), 3,269 (0,51), 3,287 (0,87), 3,343 (0,65), 3,356 (0,58), 3,365 (0,60), 3,392 (0,70), 3,401 (0,73), 3,454 (0,51), 3,463 (0,55), 3,490 (0,74), 3,498 (0,72), 3,623 (1,74), 3,635 (1,32), 3,652 (1,93), 3,662 (1,55), 3,677 (1,11), 3,685 (1,06), 3,721 (1,60), 3,744 (1,68), 3,768 (1,41), 3,776 (1,09), 3,785 (1,18), 3,854 (2,16), 4,186 (2,45), 4,204 (7,35), 4,222 (7,28), 4,240 (2,37), 4,665 (1,06), 4,674 (1,28), 4,681 (1,40), 4,690 (1,09), 4,723 (1,42), 4,732 (1,58), 4,739 (1,87), 4,747 (2,37), 4,787 (10,29), 4,792 (7,03), 4,796 (7,44), 4,835 (0,85), 5,257 (1,08), 5,389 (1,47), 5,511 (0,79), 6,626 (7,19).

Ejemplo 361

(5S)–5–{[(3R,4S)–3,4–Difluoropirrolidin–1–il]carbonil}–2–{[1–etil–3–(trifluorometil)–1H–pirazol–5–il]metil}–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona



Ácido (5S)–2–{[1–Etil–3–(trifluorometil)–1H–pirazol–5–il]metil}–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (99,9 mg, 91% de pureza, 254 µmol) se cargó inicialmente en THF (2,0 ml) y HBTU (125 mg, 330 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (130 µl, 760 µmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 min, clorhidrato de (3R,4S)–3,4–difluoropirrolidina (43,7 mg, 304 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 45,8 mg (40% de la teoría) del compuesto del título.

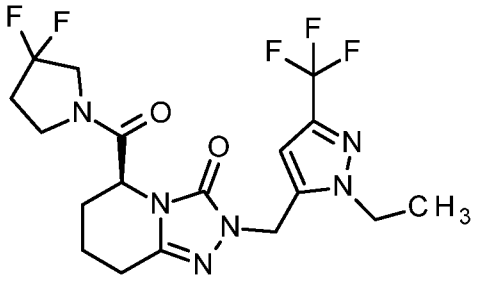
LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,46 min; MS (ESIpos): m /z = 449 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 0,008 (3,10), 1,244 (0,66), 1,259 (0,70), 1,274 (0,45), 1,351 (7,19), 1,369 (14,93), 1,387 (7,30), 1,669 (1,28), 1,705 (1,30), 1,717 (1,51), 1,726 (1,67), 1,921 (0,54), 1,956 (1,24), 2,002 (1,57), 2,026 (0,97), 2,036 (1,10), 2,044 (1,18), 2,051 (1,10), 2,060 (0,95), 2,071 (0,85), 2,079 (0,97), 2,086 (0,81), 2,327 (0,64), 2,366 (0,85), 2,524 (2,40), 2,566 (2,56), 2,576 (1,78), 2,591 (2,40), 2,603 (3,14), 2,615 (1,76), 2,634 (0,68), 2,645 (1,07), 2,670 (0,79), 2,710 (0,91), 3,484 (2,25), 3,505 (1,69), 3,515 (1,65), 3,524 (1,36), 3,533 (1,30), 3,557 (0,83), 3,566 (1,01), 3,610 (0,97), 3,623 (1,05), 3,643 (0,70), 3,656 (0,76), 3,666 (0,99), 3,679 (1,80), 3,690 (1,16),

3,699 (1,10), 3,712 (1,51), 3,724 (1,36), 3,743 (1,07), 3,755 (1,10), 3,775 (0,89), 3,789 (0,60), 3,865 (0,79), 3,902 (0,60), 3,928 (0,79), 3,941 (0,89), 3,956 (0,58), 3,977 (0,91), 3,991 (0,91), 4,005 (0,62), 4,020 (0,52), 4,128 (0,54), 4,143 (0,62), 4,156 (0,68), 4,169 (1,07), 4,185 (2,79), 4,204 (7,26), 4,222 (7,15), 4,240 (2,40), 4,751 (1,01), 4,767 (2,34), 4,791 (16,00), 4,798 (7,81), 4,838 (0,79), 5,254 (0,87), 5,265 (0,87), 5,274 (1,01), 5,284 (0,97), 5,296 (0,64), 5,311 (0,60), 5,329 (0,74), 5,337 (0,74), 5,351 (0,77), 5,364 (0,74), 5,374 (1,01), 5,387 (1,12), 5,398 (0,87), 5,406 (0,89), 5,427 (0,60), 5,440 (0,62), 5,458 (0,74), 5,472 (0,74), 5,480 (0,77), 5,494 (0,60), 6,619 (5,44), 6,624 (6,20).

Ejemplo 362

(5S)–5–[(3,3–Difluoropirrolidin–1–il)carbonil]–2–{[1–etil–3–(trifluorometil)–1H–pirazol–5–il]metil}–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona



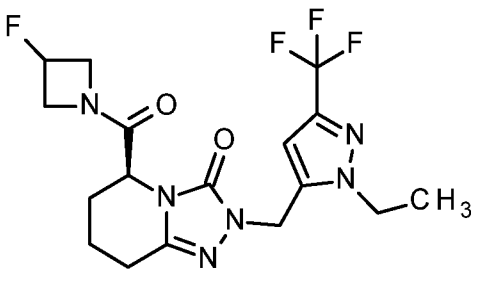
Ácido (5S)–2–{[1–Etil–3–(trifluorometil)–1H–pirazol–5–il]metil}–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (99,9 mg, 91% de pureza, 254 µmol) se cargó inicialmente en THF (2,0 ml) y HBTU (125 mg, 330 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (130 µl, 760 µmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 min, clorhidrato de 3,3–difluoropirrolidina (43,7 mg, 304 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_18, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 49,8 mg (43% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,53 min; MS (ESIpos): m /z = 449 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,008 (3,74), 0,008 (1,80), 1,350 (7,76), 1,368 (16,00), 1,386 (7,57), 1,685 (0,98), 1,701 (1,16), 1,714 (1,30), 1,722 (1,30), 1,971 (1,06), 1,984 (1,07), 1,995 (1,23), 2,020 (0,91), 2,030 (0,86), 2,039 (0,91), 2,046 (0,91), 2,056 (0,86), 2,066 (0,68), 2,074 (0,66), 2,082 (0,58), 2,327 (0,54), 2,366 (0,66), 2,379 (0,73), 2,408 (0,88), 2,429 (0,89), 2,563 (2,10), 2,572 (2,36), 2,587 (2,57), 2,604 (2,36), 2,615 (1,11), 2,646 (0,69), 2,670 (0,52), 2,710 (0,45), 3,368 (1,56), 3,527 (1,26), 3,546 (1,89), 3,562 (0,89), 3,568 (0,88), 3,666 (0,91), 3,700 (1,05), 3,731 (0,76), 3,762 (1,37), 3,782 (0,84), 3,793 (1,22), 3,808 (1,07), 3,826 (0,73), 3,889 (0,49), 3,907 (1,08), 3,926 (0,62), 3,934 (0,74), 3,992 (0,69), 4,021 (0,49), 4,034 (0,60), 4,141 (0,43), 4,186 (2,33), 4,204 (6,79), 4,222 (6,20), 4,240 (1,95), 4,731 (0,93), 4,746 (1,32), 4,791 (6,98), 4,797 (8,50), 4,815 (1,25), 4,820 (1,29), 4,830 (0,96), 4,836 (0,88), 6,622 (6,40).

Ejemplo 363

(5S)–2–{[1–Etil–3–(trifluorometil)–1H–pirazol–5–il]metil}–5–[(3–fluoroazetidin–1–il)carbonil]–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona



Ácido (5S)–2–{[1–Etil–3–(trifluorometil)–1H–pirazol–5–il]metil}–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (99,9 mg, 91% de pureza, 254 µmol) se cargó inicialmente en THF (2,0 ml) y HBTU (125 mg, 330 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (130 µl, 760 µmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 min, clorhidrato de 3–fluoroazetidina (33,9 mg, 304 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_18, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las

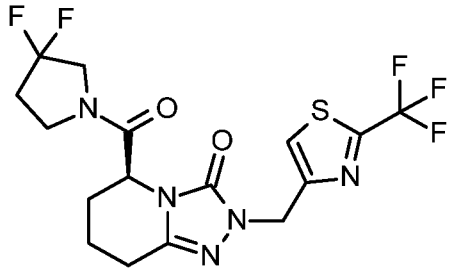
fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 50,6 mg (48% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,36 min; MS (ESIpos): m /z = 417 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (0,83), –0,008 (6,74), 0,008 (7,66), 0,146 (0,87), 1,349 (7,70), 1,366 (16,00), 1,384 (8,39), 1,708 (3,48), 1,948 (1,60), 2,022 (1,47), 2,072 (0,69), 2,327 (1,24), 2,366 (1,70), 2,522 (4,08), 2,526 (3,26), 2,580 (3,62), 2,594 (4,58), 2,607 (2,34), 2,622 (1,01), 2,637 (1,51), 2,650 (0,73), 2,665 (1,28), 2,670 (1,60), 2,710 (1,93), 3,922 (1,05), 3,951 (0,96), 3,985 (1,15), 4,008 (0,69), 4,155 (0,64), 4,185 (2,89), 4,203 (7,70), 4,220 (7,89), 4,239 (3,21), 4,257 (1,47), 4,281 (1,19), 4,311 (0,92), 4,346 (0,73), 4,391 (0,73), 4,429 (0,50), 4,455 (0,69), 4,517 (2,70), 4,529 (4,17), 4,541 (2,57), 4,568 (0,60), 4,624 (0,50), 4,636 (0,60), 4,673 (0,55), 4,691 (0,60), 4,715 (0,50), 4,795 (15,08), 5,351 (0,73), 5,403 (0,69), 5,493 (0,69), 5,546 (0,64), 6,632 (7,61).

Ejemplo 364

(5S)–5–[(3,3–Difluoropirrolidin–1–il)carbonil]–2–{[2–(trifluorometil)–1,3–tiazol–4–il]metil}–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona



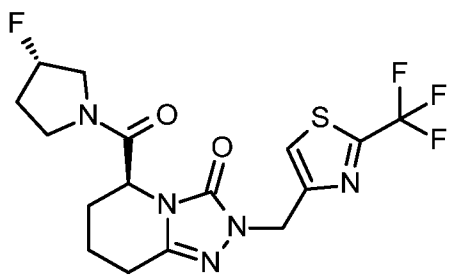
Ácido (5S)–3–Oxo–2–{[2–(trifluorometil)–1,3–tiazol–4–il]metil}–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (50,0 mg, 144 µmol) se cargó inicialmente en THF (2,0 ml) y HBTU (70,8 mg, 187 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (75 µl, 430 µmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 min, clorhidrato de 3,3–difluoropirrolidina (24,7 mg, 172 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 12,0 mg (19% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,43 min; MS (ESIpos): m /z = 438 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (1,35), –0,008 (11,66), 0,008 (10,84), 0,146 (1,41), 1,236 (0,59), 1,684 (2,05), 1,733 (2,64), 1,986 (2,23), 2,001 (2,23), 2,012 (2,58), 2,035 (1,99), 2,045 (1,82), 2,054 (1,93), 2,061 (1,93), 2,073 (3,69), 2,081 (1,41), 2,089 (1,41), 2,097 (1,29), 2,327 (1,23), 2,366 (1,99), 2,381 (1,47), 2,410 (1,76), 2,430 (1,64), 2,451 (1,11), 2,573 (6,33), 2,583 (5,16), 2,598 (5,74), 2,612 (5,63), 2,625 (2,99), 2,642 (1,35), 2,654 (1,88), 2,669 (2,17), 2,710 (1,88), 3,538 (2,70), 3,550 (3,69), 3,558 (3,93), 3,568 (2,29), 3,577 (2,17), 3,637 (0,76), 3,670 (2,34), 3,704 (2,75), 3,741 (1,93), 3,774 (3,22), 3,789 (1,99), 3,797 (1,82), 3,807 (3,46), 3,814 (3,05), 3,833 (1,35), 3,895 (1,29), 3,914 (2,64), 3,932 (1,52), 3,940 (1,93), 3,958 (0,94), 3,971 (0,82), 4,000 (1,64), 4,013 (0,94), 4,028 (1,17), 4,042 (1,58), 4,070 (0,88), 4,151 (1,00), 4,182 (1,52), 4,208 (1,47), 4,238 (0,70), 4,758 (2,11), 4,772 (2,93), 4,782 (2,17), 4,831 (2,23), 4,846 (2,87), 4,856 (2,17), 4,957 (2,23), 4,997 (14,01), 5,011 (16,00), 5,051 (2,70), 7,889 (14,07).

Ejemplo 365

(5S)–5–{[(3S)–3–Fluoropirrolidin–1–il]carbonil}–2–{[2–(trifluorometil)–1,3–tiazol–4–il]metil}–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona



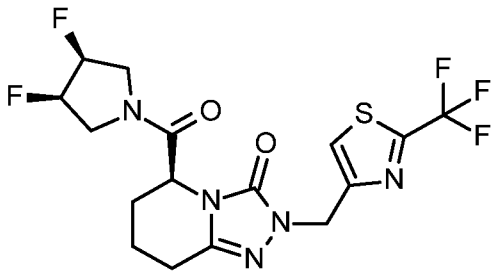
Ácido (5S)–3–Oxo–2–{[2–(trifluorometil)–1,3–tiazol–4–il]metil}–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (100 mg, 287 µmol) se cargó inicialmente en THF (2,0 ml) y HBTU (142 mg, 373 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (150 µl, 860 µmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 min, clorhidrato de (3S)–3–fluoropirrolidina (43,3 mg, 345 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 28,0 mg (23% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,29 min; MS (ESIpos): m /z = 420 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (0,75), –0,008 (6,39), 0,008 (6,48), 0,146 (0,77), 1,717 (2,91), 1,727 (4,25), 1,740 (5,22), 1,880 (0,95), 1,890 (0,97), 1,913 (1,23), 1,968 (0,71), 1,994 (1,54), 2,003 (1,43), 2,029 (2,36), 2,086 (3,06), 2,105 (3,66), 2,122 (2,23), 2,137 (2,42), 2,172 (0,75), 2,220 (1,37), 2,240 (1,39), 2,270 (1,85), 2,327 (0,93), 2,366 (0,84), 2,525 (2,78), 2,567 (2,80), 2,577 (3,33), 2,593 (2,73), 2,616 (4,25), 2,659 (1,70), 2,669 (1,48), 2,710 (0,86), 3,274 (1,26), 3,348 (1,26), 3,362 (1,15), 3,370 (1,19), 3,397 (1,34), 3,406 (1,34), 3,459 (0,97), 3,468 (1,04), 3,495 (1,39), 3,504 (1,34), 3,614 (0,90), 3,638 (3,94), 3,657 (4,08), 3,665 (2,84), 3,683 (2,51), 3,698 (1,81), 3,729 (2,27), 3,749 (3,24), 3,774 (2,60), 3,793 (2,12), 3,825 (0,51), 3,862 (4,19), 4,691 (1,98), 4,700 (2,45), 4,707 (2,60), 4,716 (2,03), 4,748 (2,58), 4,757 (3,02), 4,763 (3,37), 4,772 (2,45), 4,953 (2,95), 4,993 (16,00), 5,011 (10,53), 5,050 (1,98), 5,258 (2,01), 5,384 (2,73), 5,390 (2,80), 5,517 (1,48), 5,944 (0,64), 7,887 (12,65).

Ejemplo 366

(5S)–5–{[(3R,4S)–3,4–Difluoropirrolidin–1–il]carbonil}–2–{[2–(trifluorometil)–1,3–tiazol–4–il]metil}–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona



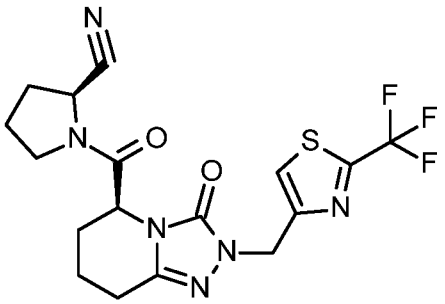
Ácido (5S)–3–Oxo–2–{[2–(trifluorometil)–1,3–tiazol–4–il]metil}–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (100 mg, 287 µmol) se cargó inicialmente en THF (2,0 ml) y HBTU (142 mg, 373 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (150 µl, 860 µmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 min, clorhidrato de (3R,4S)–3,4–difluoropirrolidina (49,5 mg, 345 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 25,0 mg (20% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,37 min; MS (ESIpos): m /z = 438 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (1,19), –0,008 (10,41), 0,008 (9,40), 0,146 (1,23), 1,673 (1,94), 1,739 (2,42), 1,972 (1,83), 2,017 (2,39), 2,041 (1,53), 2,051 (1,72), 2,058 (1,90), 2,066 (1,79), 2,086 (1,34), 2,094 (1,49), 2,102 (1,27), 2,327 (1,31), 2,366 (1,34), 2,523 (4,21), 2,566 (3,10), 2,577 (3,84), 2,600 (3,92), 2,612 (5,22), 2,624 (3,02), 2,642 (1,08), 2,654 (1,75), 2,669 (1,94), 2,710 (1,49), 3,457 (1,01), 3,482 (1,16), 3,490 (1,94), 3,501 (1,42), 3,512 (1,49), 3,522 (1,53), 3,535 (1,75), 3,545 (1,94), 3,554 (1,12), 3,577 (1,23), 3,616 (1,31), 3,630 (1,49), 3,650 (0,86), 3,663 (1,08), 3,672 (1,38), 3,687 (2,35), 3,702 (2,01), 3,720 (2,09), 3,735 (2,05), 3,752 (1,60), 3,765 (1,75), 3,785 (1,34), 3,799 (0,82), 3,873 (1,27), 3,909 (0,97), 3,932 (1,31), 3,946 (1,45), 3,961 (0,86), 3,981 (1,31), 3,995 (1,34), 4,010 (0,86), 4,024 (0,75), 4,135 (0,90), 4,150 (0,97), 4,164 (0,97), 4,178 (1,57), 4,191 (1,12), 4,204 (1,01), 4,220 (0,90), 4,807 (5,48), 4,957 (2,50), 4,997 (16,00), 5,008 (8,80), 5,013 (9,10), 5,054 (1,60), 5,255 (1,31), 5,266 (1,34), 5,277 (1,57), 5,286 (1,27), 5,297 (1,01), 5,331 (1,16), 5,338 (1,08), 5,352 (1,27), 5,366 (1,08), 5,377 (1,60), 5,389 (1,72), 5,408 (1,49), 5,429 (0,97), 5,474 (1,16), 5,482 (1,23), 5,496 (0,97), 7,880 (8,13), 7,889 (9,14).

Ejemplo 367

(2S)–1–{[(5S)–3–Oxo–2–{[2–(trifluorometil)–1,3–tiazol–4–il]metil}–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–il]carbonil}pirrolidin–2–carbonitrilo



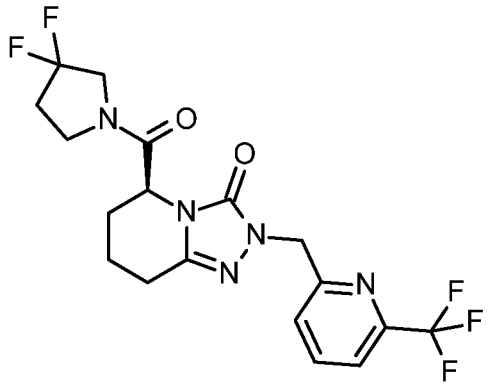
Ácido (5S)–3–Oxo–2–{[2–(trifluorometil)–1,3–tiazol–4–il]metil}–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (50,0 mg, 144 µmol) se cargó inicialmente en THF (2,0 ml) y HBTU (70,8 mg, 187 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (75 µl, 430 µmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 min, clorhidrato de (2S)–pirrolidin–2–carbonitrilo (22,8 mg, 172 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 20,0 mg (33% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,36 min; MS (ESIpos): m /z = 427 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (0,78), –0,008 (6,45), 0,008 (6,32), 0,146 (0,70), 1,245 (0,52), 1,260 (0,70), 1,396 (0,83), 1,665 (1,66), 1,791 (2,18), 1,805 (1,66), 2,048 (6,84), 2,061 (8,33), 2,080 (8,28), 2,096 (4,45), 2,107 (3,27), 2,117 (3,57), 2,138 (3,05), 2,152 (4,23), 2,163 (3,40), 2,178 (1,44), 2,187 (1,92), 2,207 (4,10), 2,219 (1,40), 2,226 (3,88), 2,238 (2,44), 2,246 (1,35), 2,258 (1,96), 2,278 (0,78), 2,328 (1,57), 2,366 (1,61), 2,523 (3,97), 2,574 (3,62), 2,589 (3,10), 2,600 (3,36), 2,614 (2,57), 2,632 (2,40), 2,644 (4,40), 2,657 (2,66), 2,674 (2,27), 2,686 (1,79), 2,710 (1,79), 3,512 (0,39), 3,679 (6,67), 3,696 (13,47), 3,712 (6,63), 4,788 (4,80), 4,799 (5,06), 4,809 (5,84), 4,819 (6,37), 4,824 (5,01), 4,830 (5,32), 4,839 (3,71), 4,964 (1,40), 5,004 (16,00), 5,010 (15,83), 5,051 (1,35), 7,880 (13,34).

Ejemplo 368

(5S)–5–[(3,3–Difluoropirrolidin–1–il)carbonil]–2–{[6–(trifluorometil)piridin–2–il]metil}–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona



Ácido (5S)–3–Oxo–2–{[6–(trifluorometil)piridin–2–il]metil}–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (63,9 mg, 187 µmol) se cargó inicialmente en THF (2,0 ml) y HBTU (92,0 mg, 243 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (98 µl, 560 µmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 min, clorhidrato de 3,3–difluoropirrolidina (32,2 mg, 224 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 35,5 mg (44% de la teoría) del compuesto del título.

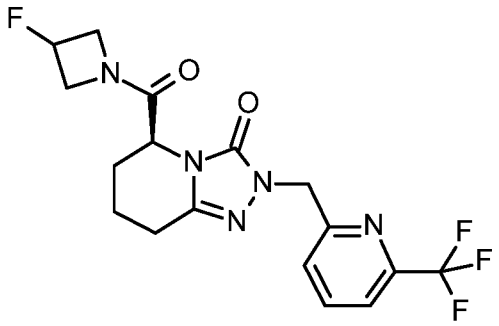
LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,43 min; MS (ESIpos): m /z = 432 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (0,90), –0,008 (8,08), 0,008 (7,97), 0,146 (0,87), 1,695 (1,03), 1,753 (1,26), 1,916 (0,49), 1,981 (0,72), 2,037 (1,38), 2,328 (1,10), 2,366 (1,33), 2,384 (0,82), 2,411 (1,00), 2,431 (0,97), 2,570 (2,74), 2,584 (2,10), 2,594 (2,21), 2,609 (2,18), 2,628 (2,23), 2,669 (1,92), 2,710 (1,00), 3,546 (1,15), 3,557

(1,62), 3,566 (1,72), 3,576 (1,05), 3,585 (0,95), 3,678 (1,08), 3,712 (1,28), 3,749 (0,85), 3,783 (1,44), 3,795 (0,95), 3,821 (1,56), 3,840 (0,56), 3,899 (0,54), 3,918 (1,23), 3,944 (0,87), 3,977 (0,41), 4,006 (0,79), 4,049 (0,69), 4,076 (0,41), 4,156 (0,49), 4,188 (0,74), 4,213 (0,67), 4,788 (1,00), 4,803 (1,41), 4,812 (0,97), 4,859 (0,97), 4,874 (1,41), 4,884 (0,95), 5,012 (16,00), 7,404 (3,54), 7,424 (3,67), 7,829 (4,00), 7,848 (4,72), 8,081 (2,38), 8,101 (4,18), 8,121 (2,05).

Ejemplo 369

(5S)–5–[(3–Fluoroazetidin–1–il)carbonil]–2–{[6–(trifluorometil)piridin–2–il]metil}–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona



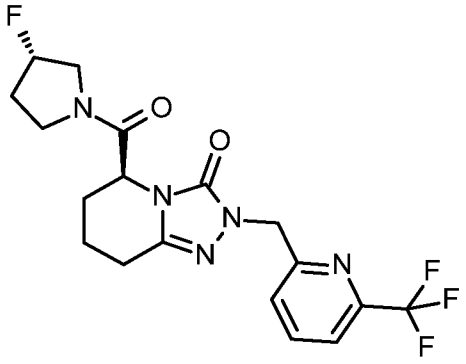
Ácido (5S)–3–Oxo–2–{[6–(trifluorometil)piridin–2–il]metil}–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (63,9 mg, 187 µmol) se cargó inicialmente en THF (2,0 ml) y HBTU (92,0 mg, 243 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (98 µl, 560 µmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 min, clorhidrato de 3–fluoroazetidina (25,0 mg, 224 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. N,N–Diisopropiletilamina (30 µl, 171 µmol) y clorhidrato de 3–fluoroazetidina (10,0 mg, 90 µmol) se añadieron otra vez y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 48,0 mg (64% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,67 min; MS (ESIpos): m /z = 400 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) delta [ppm]: –0,149 (0,59), –0,008 (5,08), 0,146 (0,62), 1,689 (1,49), 1,699 (2,17), 1,723 (3,40), 1,733 (3,51), 1,989 (2,24), 2,001 (2,24), 2,050 (1,98), 2,073 (2,86), 2,327 (0,73), 2,366 (0,61), 2,559 (2,89), 2,577 (2,84), 2,603 (3,43), 2,617 (5,09), 2,630 (2,65), 2,647 (0,99), 2,660 (1,92), 2,670 (1,45), 2,710 (0,69), 3,910 (0,73), 3,936 (1,52), 3,965 (1,55), 3,997 (1,55), 4,026 (0,88), 4,166 (0,65), 4,180 (0,75), 4,194 (0,62), 4,231 (1,23), 4,245 (1,23), 4,281 (1,49), 4,312 (1,53), 4,344 (0,86), 4,371 (1,52), 4,396 (1,02), 4,431 (0,73), 4,460 (0,93), 4,516 (0,70), 4,530 (0,83), 4,572 (4,49), 4,586 (6,34), 4,598 (4,31), 4,637 (0,69), 4,654 (0,77), 4,688 (0,73), 4,705 (0,73), 4,730 (0,59), 5,015 (16,00), 5,354 (0,97), 5,405 (0,94), 5,497 (0,96), 5,548 (0,96), 6,957 (0,24), 7,086 (0,29), 7,213 (0,26), 7,419 (6,28), 7,439 (6,67), 7,827 (6,31), 7,847 (7,44), 8,079 (3,43), 8,099 (6,16), 8,118 (2,92), 9,029 (0,16), 9,156 (0,19).

Ejemplo 370

(5S)–5–{[(3S)–3–Fluoropirrolidin–1–il]carbonil}–2–{[6–(trifluorometil)piridin–2–il]metil}–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona



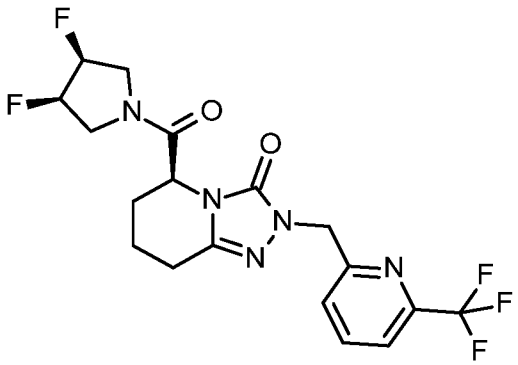
Ácido (5S)–3–Oxo–2–{[6–(trifluorometil)piridin–2–il]metil}–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (63,9 mg, 187 µmol) se cargó inicialmente en THF (2,0 ml) y HBTU (92,0 mg, 243 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (98 µl, 560 µmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 min, clorhidrato de (3S)–3–fluoropirrolidina (28,1 mg, 224 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. N,N–Diisopropiletilamina (30 µl, 171 µmol) y clorhidrato de 3–fluoroazetidina (10,0 mg, 90 µmol) se añadieron otra vez y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_18, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 45,8 mg (58% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,69 min; MS (ESIpos): m /z = 414 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (1,00), –0,008 (8,75), 0,008 (7,10), 0,146 (0,96), 1,751 (2,34), 1,901 (0,50), 1,941 (0,73), 2,006 (0,58), 2,063 (1,27), 2,073 (2,26), 2,086 (1,61), 2,106 (1,76), 2,121 (1,61), 2,271 (0,96), 2,327 (1,27), 2,366 (1,50), 2,524 (2,92), 2,562 (1,84), 2,578 (1,46), 2,588 (1,61), 2,603 (1,34), 2,630 (2,30), 2,670 (1,88), 2,710 (1,42), 3,356 (0,54), 3,377 (0,58), 3,404 (0,61), 3,413 (0,65), 3,476 (0,50), 3,502 (0,73), 3,511 (0,65), 3,616 (0,50), 3,641 (2,34), 3,659 (1,76), 3,684 (1,34), 3,705 (0,88), 3,739 (1,34), 3,758 (1,53), 3,782 (1,34), 3,801 (1,04), 3,867 (2,07), 4,715 (1,04), 4,725 (1,30), 4,732 (1,34), 4,740 (1,00), 4,773 (1,34), 4,782 (1,46), 4,788 (1,73), 4,796 (1,27), 5,008 (16,00), 5,261 (1,00), 5,384 (1,34), 5,392 (1,34), 5,514 (0,77), 7,405 (3,84), 7,425 (4,14), 7,828 (4,37), 7,848 (5,06), 8,081 (2,76), 8,101 (4,95), 8,121 (2,34).

Ejemplo 371

(5S)–5–{[(3R,4S)–3,4–Difluoropirrolidin–1–il]carbonil}–2–{[6–(trifluorometil)piridin–2–il]metil}–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona



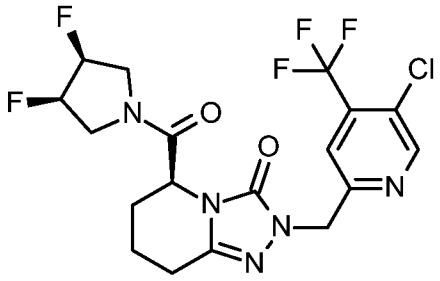
Ácido (5S)–3–Oxo–2–{[6–(trifluorometil)piridin–2–il]metil}–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (63,9 mg, 187 µmol) se cargó inicialmente en THF (2,0 ml) y HBTU (92,0 mg, 243 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (98 µl, 560 µmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 min, clorhidrato de (3R,4S)–3,4–difluoropirrolidina (32,2 mg, 224 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_18, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 35,4 mg (44% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,72 min; MS (ESIpos): m /z = 432 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,151 (0,30), –0,010 (2,83), 0,006 (2,53), 0,144 (0,31), 1,680 (0,68), 1,757 (16,00), 1,994 (0,65), 2,041 (1,03), 2,072 (3,14), 2,084 (0,76), 2,327 (0,35), 2,365 (0,46), 2,560 (0,94), 2,575 (0,99), 2,586 (1,23), 2,597 (0,93), 2,612 (1,29), 2,624 (1,74), 2,637 (1,02), 2,668 (0,83), 2,709 (0,47), 3,461 (0,31), 3,496 (0,66), 3,518 (0,57), 3,527 (0,57), 3,551 (0,57), 3,581 (0,40), 3,624 (0,44), 3,638 (0,51), 3,679 (0,48), 3,694 (0,89), 3,709 (0,66), 3,727 (0,71), 3,741 (0,69), 3,760 (0,58), 3,772 (0,56), 3,876 (0,42), 3,938 (0,41), 3,952 (0,47), 3,988 (0,46), 4,002 (0,46), 4,180 (0,57), 4,207 (0,37), 4,611 (2,51), 4,833 (2,42), 5,010 (9,06), 5,276 (0,52), 5,409 (0,53), 5,457 (0,44), 7,401 (2,26), 7,421 (2,43), 7,827 (2,30), 7,846 (2,69), 8,081 (1,33), 8,100 (2,38), 8,120 (1,12).

Ejemplo 372

(5S)–2–{[5–cloro–4–(trifluorometil)piridin–2–il]metil}–5–{[(3R,4S)–3,4–difluoropirrolidin–1–il]carbonil}–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona



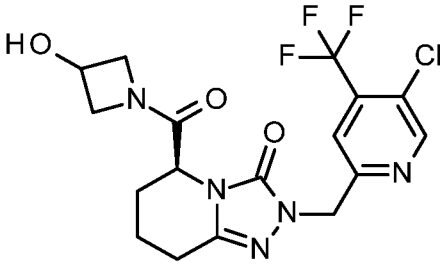
Ácido (5S)–2–{[5–cloro–4–(trifluorometil)piridin–2–il]metil}–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (70,0 mg, 186 µmol) se cargó inicialmente en THF (3,0 ml) y HBTU (91,6 mg, 242 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (97 µl, 560 µmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 min, clorhidrato de (3R,4S)–3,4–difluoropirrolidina (32,0 mg, 223 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 días. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 53,4 mg (62% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,51 min; MS (ESIpos): m /z = 466 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (0,41), –0,008 (3,04), 0,008 (3,60), 1,175 (0,45), 1,669 (1,31), 1,737 (1,59), 1,988 (1,92), 2,028 (1,81), 2,073 (10,98), 2,327 (1,40), 2,366 (0,71), 2,569 (2,50), 2,579 (1,72), 2,593 (2,39), 2,607 (3,34), 2,619 (1,90), 2,649 (1,21), 2,670 (1,51), 2,690 (1,53), 2,710 (0,73), 3,490 (1,03), 3,512 (1,31), 3,554 (0,93), 3,616 (0,86), 3,629 (0,95), 3,672 (1,55), 3,685 (1,90), 3,705 (1,36), 3,719 (1,42), 3,750 (1,21), 3,771 (0,95), 3,869 (0,88), 3,930 (0,90), 3,943 (0,99), 3,979 (0,97), 3,993 (0,84), 4,008 (0,60), 4,021 (0,67), 4,147 (0,67), 4,173 (1,01), 4,187 (0,75), 4,200 (0,62), 4,215 (0,65), 4,810 (2,63), 4,825 (3,36), 4,835 (2,28), 5,040 (16,00), 5,274 (1,01), 5,351 (0,82), 5,388 (1,03), 5,455 (0,82), 7,718 (9,09), 8,901 (8,66).

Ejemplo 373

(5S)–2–{[5–cloro–4–(trifluorometil)piridin–2–il]metil}–5–[(3–hidroxiazetidin–1–il)carbonil]–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona



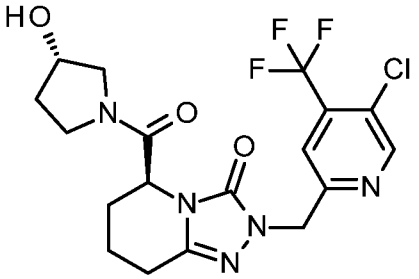
Ácido (5S)–2–{[5–cloro–4–(trifluorometil)piridin–2–il]metil}–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (70,0 mg, 186 µmol) se cargó inicialmente en THF (3,0 ml) y HBTU (91,6 mg, 242 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (97 µl, 560 µmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 min, clorhidrato de azetidin–3–ol (24,4 mg, 223 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 días. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 46,0 mg (57% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,20 min; MS (ESIpos): m /z = 432 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (1,32), –0,008 (11,98), 0,008 (10,40), 0,146 (1,38), 1,725 (2,70), 1,919 (1,25), 1,953 (2,77), 2,005 (1,78), 2,015 (1,98), 2,327 (2,50), 2,366 (2,44), 2,523 (9,02), 2,569 (2,30), 2,581 (2,57), 2,594 (4,48), 2,606 (2,44), 2,624 (1,12), 2,636 (1,65), 2,669 (2,63), 2,710 (2,57), 3,606 (1,65), 3,627 (2,90), 3,652 (1,65), 3,663 (1,51), 3,934 (1,65), 3,947 (1,98), 4,021 (2,44), 4,042 (3,29), 4,066 (1,45), 4,091 (1,25), 4,107 (1,58), 4,131 (1,25), 4,349 (1,19), 4,366 (2,04), 4,386 (1,51), 4,495 (4,08), 4,509 (4,48), 4,531 (4,67), 4,546 (4,41), 5,037 (16,00), 5,802 (4,94), 7,731 (14,22), 8,898 (5,99).

Ejemplo 374

(5S)–2–{[5–cloro–4–(trifluorometil)piridin–2–il]metil}–5–{[(3S)–3–hidroxipirrolidin–1–il]carbonil}–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona



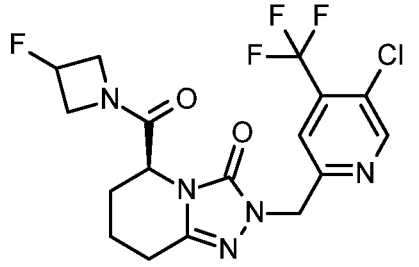
Ácido (5S)–2–{[5–cloro–4–(trifluorometil)piridin–2–il]metil}–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (70,0 mg, 186 µmol) se cargó inicialmente en THF (3,0 ml) y HBTU (91,6 mg, 242 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (97 µl, 560 µmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 min, clorhidrato de (3S)–pirrolidin–3–ol (27,6 mg, 223 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 días. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 47,2 mg (57% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,22 min; MS (ESIpos): m /z = 446 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (0,73), –0,008 (6,82), 0,008 (5,51), 0,146 (0,70), 1,406 (0,61), 1,739 (3,21), 1,848 (1,56), 1,858 (2,05), 1,879 (2,11), 1,973 (2,36), 1,983 (2,48), 1,995 (3,00), 2,006 (3,18), 2,017 (2,69), 2,068 (1,68), 2,327 (1,38), 2,366 (1,01), 2,523 (5,84), 2,605 (4,10), 2,647 (1,71), 2,669 (1,65), 2,709 (1,13), 2,874 (0,92), 3,201 (1,01), 3,232 (1,44), 3,342 (2,63), 3,368 (3,24), 3,386 (2,36), 3,421 (0,92), 3,431 (0,89), 3,453 (1,62), 3,482 (1,53), 3,549 (1,25), 3,564 (2,17), 3,573 (2,39), 3,588 (1,71), 3,654 (1,96), 3,680 (1,47), 3,697 (0,49), 3,755 (0,92), 4,268 (1,99), 4,360 (2,02), 4,704 (1,16), 4,713 (1,25), 4,720 (1,44), 4,727 (1,10), 4,756 (2,23), 4,762 (1,87), 4,826 (1,22), 4,953 (4,10), 4,961 (3,46), 5,034 (16,00), 5,073 (5,54), 5,082 (5,38), 7,714 (6,70), 7,720 (8,08), 8,902 (11,96).

Ejemplo 375

(5S)–2–{[5–cloro–4–(trifluorometil)piridin–2–il]metil}–5–[(3–fluoroazetidin–1–il)carbonil]–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona



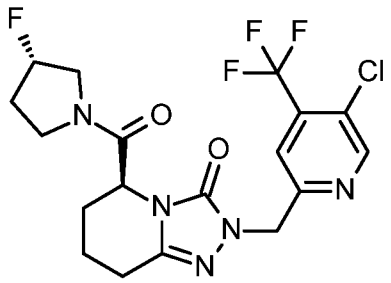
Ácido (5S)–2–{[5–cloro–4–(trifluorometil)piridin–2–il]metil}–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (70,0 mg, 186 µmol) se cargó inicialmente en THF (3,0 ml) y HBTU (91,6 mg, 242 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (97 µl, 560 µmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 min, clorhidrato de 3–fluoroazetidina (24,9 mg, 223 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 días. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 42,0 mg (52% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,41 min; MS (ESIpos): m /z = 434 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (0,64), –0,008 (6,01), 0,008 (5,20), 0,146 (0,71), 1,691 (1,93), 1,715 (3,51), 1,970 (1,70), 2,038 (1,49), 2,327 (1,08), 2,366 (0,53), 2,560 (2,77), 2,585 (3,14), 2,598 (4,47), 2,612 (2,34), 2,628 (0,96), 2,641 (1,56), 2,669 (1,24), 2,710 (0,66), 3,908 (0,99), 3,937 (1,21), 3,999 (1,08), 4,174 (0,64), 4,211 (1,05), 4,226 (1,12), 4,259 (1,10), 4,278 (1,21), 4,305 (1,15), 4,335 (0,64), 4,365 (1,17), 4,392 (0,76), 4,431 (0,57), 4,455 (0,71), 4,522 (0,64), 4,557 (2,73), 4,569 (4,40), 4,581 (2,84), 4,639 (0,60), 4,677 (0,60), 5,044 (16,00), 5,355 (0,71), 5,402 (0,73), 5,498 (0,76), 5,546 (0,76), 7,737 (10,15), 8,891 (4,17), 8,902 (4,15).

Ejemplo 376

(5S)–2–{[5–cloro–4–(trifluorometil)piridin–2–il]metil}–5–{[(3S)–3–fluoropirrolidin–1–il]carbonil}–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona



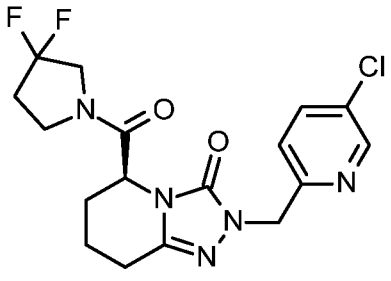
Ácido (5S)–2–{[5–cloro–4–(trifluorometil)piridin–2–il]metil}–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (70,0 mg, 186 µmol) se cargó inicialmente en THF (3,0 ml) y HBTU (91,6 mg, 242 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (97 µl, 560 µmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 min, clorhidrato de (3S)–3–fluoropirrolidina (28,0 mg, 223 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 días. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 50,3 mg (60% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,44 min; MS (ESIpos): m /z = 448 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (1,07), –0,008 (10,68), 0,008 (7,72), 0,146 (1,11), 1,736 (2,73), 1,929 (0,59), 2,006 (2,25), 2,017 (2,00), 2,073 (4,25), 2,087 (2,03), 2,106 (2,07), 2,137 (1,59), 2,255 (1,15), 2,327 (1,59), 2,366 (1,22), 2,523 (5,73), 2,567 (2,44), 2,583 (1,81), 2,597 (2,11), 2,608 (3,55), 2,620 (2,18), 2,650 (1,33), 2,665 (1,81), 2,670 (1,92), 2,709 (1,33), 3,352 (1,37), 3,371 (1,33), 3,398 (1,00), 3,468 (0,67), 3,495 (1,18), 3,504 (1,22), 3,525 (1,52), 3,554 (1,37), 3,593 (1,92), 3,628 (1,26), 3,652 (1,63), 3,686 (1,15), 3,725 (1,22), 3,747 (1,52), 3,776 (1,29), 3,856 (1,66), 3,920 (0,55), 3,943 (1,03), 3,985 (0,52), 4,009 (0,55), 4,705 (0,85), 4,714 (0,96), 4,721 (1,03), 4,730 (0,78), 4,764 (1,07), 4,779 (1,22), 4,788 (0,92), 4,833 (0,78), 4,846 (1,26), 4,856 (0,74), 4,869 (0,85), 4,884 (1,03), 4,893 (0,81), 5,039 (16,00), 5,258 (1,07), 5,349 (0,70), 5,389 (1,18), 5,481 (0,63), 5,515 (0,63), 7,717 (8,46), 8,903 (7,94).

Ejemplo 377

(5S)–2–[(5–cloropiridin–2–il)metil]–5–[(3,3–difluoropirrolidin–1–il)carbonil]–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona



Ácido (5S)–2–[(5–cloropiridin–2–il)metil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (100 mg, 324 µmol) se cargó inicialmente en THF (2,0 ml) y HBTU (160 mg, 421 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (170 µl, 970 µmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 min, clorhidrato de 3,3–difluoropirrolidina (55,8 mg, 389 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. N,N–Diisopropiletilamina (170 µl, 970 µmol) se añadió otra vez y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 47,0 mg (36% de la teoría) del compuesto del título.

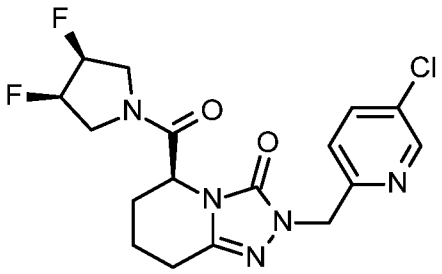
LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,24 min; MS (ESIpos): m /z = 398 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (0,69), –0,008 (5,97), 0,008 (5,29), 0,146 (0,69), 1,248 (1,05), 1,265 (1,41), 1,284 (0,90), 1,411 (1,30), 1,699 (1,41), 1,714 (1,52), 1,727 (1,81), 1,917 (0,69), 1,981 (1,63), 1,992 (1,52), 2,021 (1,70), 2,049 (1,23), 2,065 (1,34), 2,074 (1,38), 2,086 (1,12), 2,093 (1,05), 2,328 (1,19), 2,366 (1,67), 2,381 (1,01), 2,411 (1,27), 2,430 (1,27), 2,452 (0,98), 2,569 (4,05), 2,578 (3,08), 2,593 (3,62), 2,608 (3,80), 2,620 (1,85),

2,651 (1,09), 2,665 (1,34), 2,670 (1,38), 2,710 (1,34), 3,538 (1,88), 3,556 (2,82), 3,570 (1,52), 3,577 (1,48), 3,640 (0,51), 3,672 (1,52), 3,705 (1,74), 3,740 (1,38), 3,774 (2,28), 3,791 (1,30), 3,808 (2,14), 3,817 (1,85), 3,835 (0,94), 3,894 (0,83), 3,912 (1,77), 3,931 (0,98), 3,938 (1,27), 3,957 (0,58), 3,973 (0,51), 4,001 (1,09), 4,030 (0,76), 4,044 (1,01), 4,072 (0,62), 4,148 (0,65), 4,180 (0,94), 4,204 (0,94), 4,234 (0,43), 4,761 (1,41), 4,776 (1,92), 4,786 (1,41), 4,836 (1,45), 4,852 (1,92), 4,861 (1,48), 4,914 (16,00), 4,947 (0,47), 4,955 (0,76), 7,199 (6,12), 7,220 (6,66), 7,914 (4,38), 7,920 (4,52), 7,935 (4,24), 7,941 (4,34), 8,572 (5,39), 8,578 (5,29).

Ejemplo 378

(5S)–2–[(5–cloropiridin–2–il)metil]–5–{[(3R,4S)–3,4–difluoropirrolidin–1–il]carbonil}–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona



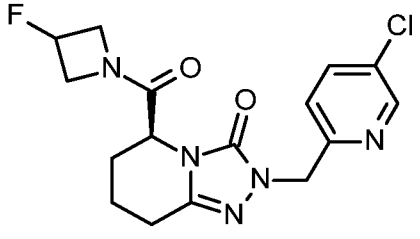
Ácido (5S)–2–[(5–cloropiridin–2–il)metil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (100 mg, 324 µmol) se cargó inicialmente en THF (2,0 ml) y HBTU (160 mg, 421 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (170 µl, 970 µmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 min, clorhidrato de (3R,4S)–3,4–difluoropirrolidina (55,8 mg, 389 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 10,0 mg (8% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,64 min; MS (ESIpos): m /z = 398 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,008 (1,28), 0,008 (1,25), 1,656 (0,94), 1,669 (1,15), 1,682 (1,23), 1,692 (1,08), 1,707 (0,89), 1,718 (1,18), 1,729 (1,39), 1,740 (1,56), 1,753 (1,30), 1,936 (0,50), 1,943 (0,52), 1,978 (1,16), 1,986 (1,06), 2,000 (0,81), 2,021 (1,50), 2,045 (0,97), 2,055 (1,06), 2,063 (1,17), 2,073 (2,34), 2,090 (0,84), 2,098 (0,92), 2,106 (0,78), 2,582 (1,56), 2,596 (2,30), 2,608 (3,05), 2,620 (1,71), 2,639 (0,60), 2,650 (0,98), 2,663 (0,53), 3,322 (2,23), 3,449 (0,59), 3,459 (0,81), 3,468 (0,57), 3,483 (0,84), 3,493 (1,38), 3,502 (1,01), 3,514 (1,18), 3,524 (1,17), 3,535 (1,04), 3,547 (1,13), 3,555 (0,73), 3,568 (0,60), 3,578 (0,81), 3,588 (0,54), 3,619 (0,83), 3,633 (0,93), 3,652 (0,59), 3,666 (0,67), 3,674 (0,91), 3,688 (1,62), 3,701 (1,11), 3,707 (1,12), 3,722 (1,44), 3,736 (1,26), 3,753 (1,04), 3,765 (1,10), 3,786 (0,86), 3,799 (0,54), 3,852 (0,50), 3,864 (0,63), 3,871 (0,79), 3,900 (0,51), 3,907 (0,56), 3,912 (0,56), 3,919 (0,49), 3,934 (0,75), 3,947 (0,88), 3,962 (0,53), 3,977 (0,62), 3,984 (0,83), 3,997 (0,85), 4,012 (0,55), 4,026 (0,49), 4,133 (0,53), 4,148 (0,61), 4,162 (0,58), 4,175 (0,98), 4,189 (0,67), 4,202 (0,59), 4,217 (0,54), 4,798 (2,25), 4,811 (3,22), 4,821 (2,12), 4,870 (0,57), 4,911 (16,00), 4,958 (0,47), 5,256 (0,79), 5,265 (0,86), 5,276 (0,95), 5,287 (0,84), 5,299 (0,55), 5,314 (0,65), 5,322 (0,61), 5,329 (0,68), 5,338 (0,66), 5,344 (0,62), 5,353 (0,76), 5,366 (0,68), 5,381 (0,83), 5,388 (1,01), 5,398 (0,80), 5,408 (0,91), 5,418 (0,84), 5,429 (0,64), 5,443 (0,61), 5,451 (0,67), 5,457 (0,67), 5,465 (0,71), 5,475 (0,66), 5,482 (0,62), 5,495 (0,55), 7,197 (3,48), 7,200 (3,78), 7,218 (3,76), 7,220 (4,05), 7,912 (2,52), 7,915 (3,07), 7,918 (2,95), 7,921 (2,92), 7,933 (2,46), 7,935 (2,96), 7,939 (2,85), 7,941 (2,78), 8,215 (0,62), 8,571 (3,84), 8,573 (3,84), 8,577 (3,84).

Ejemplo 379

(5S)–2–[(5–cloropiridin–2–il)metil]–5–[(3–fluoroazetidin–1–il)carbonil]–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona



Ácido (5S)–2–[(5–cloropiridin–2–il)metil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (100 mg, 324 µmol) se cargó inicialmente en THF (2,0 ml) y HBTU (160 mg, 421 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (170 µl,

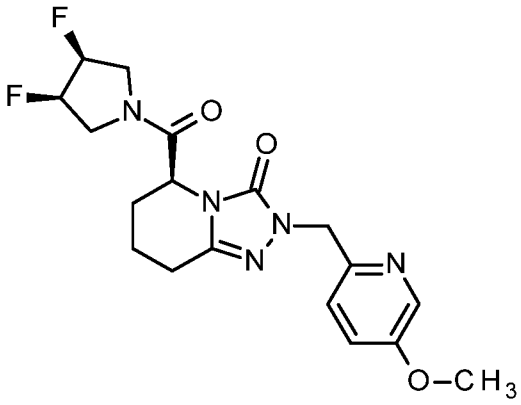
970 µmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 min, clorhidrato de 3–fluoroazetidina (43,4 mg, 389 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Procedimiento 11). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 1,00 mg (1% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,04 min; MS (ESIpos): m /z = 366 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (1,02), –0,008 (8,51), 0,008 (5,75), 0,146 (0,64), 1,722 (4,09), 1,969 (2,04), 2,029 (1,71), 2,040 (1,76), 2,328 (1,76), 2,366 (1,97), 2,564 (3,17), 2,584 (3,86), 2,598 (4,65), 2,611 (2,35), 2,626 (0,92), 2,640 (1,46), 2,653 (0,72), 2,670 (0,82), 2,710 (0,66), 3,904 (0,77), 3,929 (1,38), 3,957 (1,30), 3,990 (1,33), 4,017 (0,77), 4,159 (0,69), 4,173 (0,77), 4,237 (1,15), 4,287 (1,38), 4,316 (1,20), 4,343 (0,84), 4,368 (1,35), 4,397 (0,95), 4,432 (0,74), 4,459 (0,89), 4,513 (0,87), 4,559 (4,75), 4,647 (0,74), 4,683 (0,69), 4,700 (0,69), 4,724 (0,54), 4,915 (16,00), 5,356 (0,84), 5,404 (0,87), 5,499 (0,84), 5,546 (0,84), 7,212 (7,00), 7,234 (7,44), 7,912 (3,55), 7,918 (3,65), 7,933 (3,35), 7,938 (3,35), 8,571 (3,40).

Ejemplo 380

(5S)–5–{[(3R,4S)–3,4–Difluoropirrolidin–1–il]carbonil}–2–[(5–metoxipiridin–2–il)metil]–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona



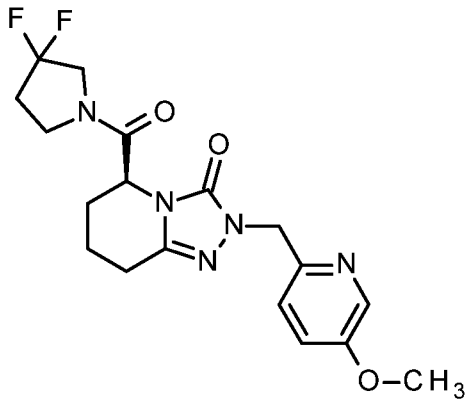
Ácido (5S)–2–[(5–Metoxipiridin–2–il)metil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (45,0 mg, 148 µmol) se cargó inicialmente en THF (2,0 ml) y HBTU (72,9 mg, 192 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (77 µl, 440 µmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 min, clorhidrato de (3R,4S)–3,4–difluoropirrolidina (25,5 mg, 177 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 11,0 mg (19% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,15 min; MS (ESIpos): m /z = 394 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 0,008 (1,72), 1,679 (0,66), 1,720 (0,83), 1,732 (0,84), 1,742 (0,80), 1,968 (0,60), 2,011 (0,73), 2,037 (0,49), 2,047 (0,54), 2,055 (0,57), 2,062 (0,53), 2,071 (0,45), 2,089 (0,43), 2,559 (1,35), 2,569 (0,98), 2,583 (1,23), 2,595 (1,50), 2,607 (0,84), 2,637 (0,50), 3,491 (0,61), 3,501 (0,46), 3,514 (0,51), 3,523 (0,51), 3,535 (0,51), 3,546 (0,56), 3,619 (0,41), 3,632 (0,45), 3,674 (0,46), 3,688 (0,77), 3,704 (0,64), 3,721 (0,66), 3,736 (0,72), 3,754 (0,65), 3,766 (0,66), 3,787 (0,68), 3,810 (16,00), 3,871 (0,41), 3,947 (0,42), 3,983 (0,41), 4,178 (0,46), 4,787 (1,48), 4,797 (1,73), 4,827 (6,88), 5,256 (0,42), 5,267 (0,43), 5,277 (0,49), 5,287 (0,41), 5,378 (0,46), 5,388 (0,53), 5,409 (0,46), 5,418 (0,41), 7,102 (1,50), 7,106 (1,54), 7,124 (1,77), 7,128 (1,82), 7,353 (1,37), 7,357 (1,33), 7,375 (1,17), 7,379 (1,11), 8,209 (1,99), 8,216 (1,83).

Ejemplo 381

(5S)–5–[(3,3–Difluoropirrolidin–1–il)carbonil]–2–[(5–metoxipiridin–2–il)metil]–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona



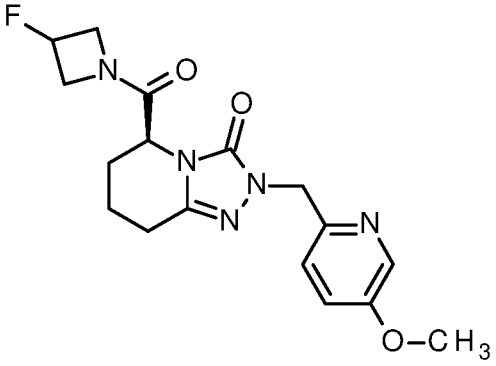
Ácido (5S)–2–[(5–Metoxipiridin–2–il)metil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (45,0 mg, 148 µmol) se cargó inicialmente en THF (2,0 ml) y HBTU (72,9 mg, 192 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (77 µl, 440 µmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 min, clorhidrato de 3,3–difluoropirrolidina (25,5 mg, 177 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 14,0 mg (23% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,57 min; MS (ESIpos): m /z = 394 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) delta [ppm]: –0,008 (0,99), 0,008 (0,92), 1,675 (0,28), 1,722 (0,51), 1,914 (0,21), 1,981 (0,48), 1,998 (0,36), 2,015 (0,40), 2,031 (0,33), 2,042 (0,30), 2,051 (0,30), 2,057 (0,31), 2,067 (0,31), 2,073 (0,49), 2,085 (0,24), 2,093 (0,21), 2,366 (0,24), 2,382 (0,26), 2,412 (0,29), 2,432 (0,29), 2,452 (0,21), 2,566 (0,80), 2,580 (0,84), 2,597 (0,86), 2,608 (0,55), 2,626 (0,19), 2,639 (0,26), 2,670 (0,19), 2,710 (0,18), 2,893 (0,51), 3,540 (0,40), 3,552 (0,54), 3,560 (0,59), 3,571 (0,34), 3,579 (0,31), 3,673 (0,37), 3,706 (0,40), 3,742 (0,32), 3,774 (0,51), 3,790 (0,33), 3,810 (16,00), 3,835 (0,26), 3,897 (0,20), 3,916 (0,41), 3,935 (0,23), 3,942 (0,29), 4,002 (0,25), 4,031 (0,18), 4,043 (0,23), 4,180 (0,24), 4,207 (0,23), 4,748 (0,34), 4,757 (0,39), 4,763 (0,47), 4,772 (0,33), 4,787 (0,21), 4,827 (3,23), 4,831 (3,75), 4,849 (0,40), 4,871 (0,23), 7,106 (1,41), 7,127 (1,69), 7,352 (1,06), 7,359 (1,08), 7,373 (0,91), 7,381 (0,93), 8,209 (1,75), 8,217 (1,73).

Ejemplo 382

(5S)–5–[(3–Fluoroazetidin–1–il)carbonil]–2–[(5–metoxipiridin–2–il)metil]–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona



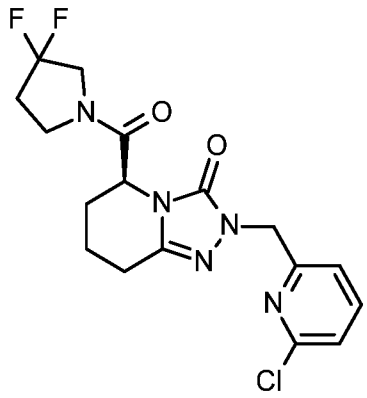
Ácido (5S)–2–[(5–Metoxipiridin–2–il)metil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (45,0 mg, 148 µmol) se cargó inicialmente en THF (2,0 ml) y HBTU (72,9 mg, 192 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (77 µl, 440 µmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 min, clorhidrato de 3–fluoroazetidina (19,8 mg, 177 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 14,0 mg (26% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,48 min; MS (ESIpos): m /z = 362 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) delta [ppm]: –0,149 (0,34), –0,008 (3,04), 0,008 (2,32), 0,146 (0,30), 1,720 (1,27), 1,960 (0,60), 2,021 (0,51), 2,032 (0,53), 2,327 (0,48), 2,366 (0,51), 2,523 (1,43), 2,572 (1,15), 2,585 (1,45), 2,598 (0,71), 2,614 (0,27), 2,627 (0,42), 2,641 (0,18), 2,670 (0,46), 2,710 (0,44), 3,809 (16,00), 3,901 (0,21), 3,928 (0,41), 3,956 (0,41), 3,988 (0,46), 4,017 (0,23), 4,157 (0,18), 4,172 (0,21), 4,223 (0,32), 4,239 (0,34), 4,252 (0,30), 4,274 (0,35), 4,305 (0,37), 4,340 (0,21), 4,368 (0,39), 4,395 (0,25), 4,430 (0,18), 4,457 (0,25), 4,534 (0,90), 4,545 (1,45), 4,559 (0,88), 4,577 (0,23), 4,648 (0,21), 4,676 (0,19), 4,701 (0,19), 4,831 (5,32), 5,357 (0,25), 5,405 (0,27), 5,500 (0,25), 5,547 (0,25), 7,118 (2,30), 7,140 (2,76), 7,350 (1,17), 7,358 (1,15), 7,372 (0,97), 7,379 (0,99), 8,210 (1,66).

Ejemplo 383

(5S)–2–[(6–cloropiridin–2–il)metil]–5–[(3,3–difluoropirrolidin–1–il)carbonil]–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona



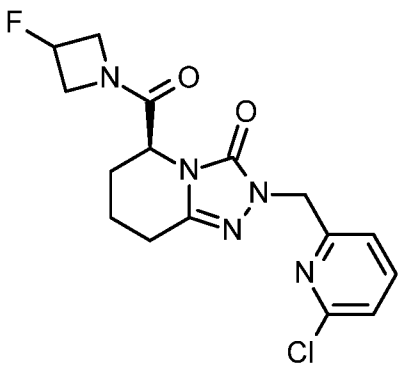
Ácido (5S)–2–[(6–cloropiridin–2–il)metil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (62,9 mg, 204 µmol) se cargó inicialmente en THF (2,0 ml) y HBTU (100 mg, 265 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (110 µl, 610 µmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 min, clorhidrato de 3,3–difluoropirrolidina (35,1 mg, 244 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 52,6 mg (65% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,24 min; MS (ESIpos): m /z = 398 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (1,19), –0,008 (10,77), 0,008 (8,41), 0,146 (1,17), 1,483 (6,37), 1,687 (1,00), 1,746 (1,22), 1,980 (0,72), 2,028 (1,32), 2,056 (0,97), 2,072 (1,69), 2,082 (0,85), 2,327 (1,17), 2,366 (1,07), 2,382 (0,85), 2,411 (1,02), 2,430 (0,97), 2,452 (0,80), 2,523 (4,21), 2,566 (2,51), 2,580 (2,14), 2,591 (2,49), 2,605 (2,71), 2,620 (2,34), 2,632 (1,29), 2,665 (1,44), 2,670 (1,47), 2,710 (0,85), 3,541 (1,24), 3,553 (1,74), 3,562 (1,84), 3,572 (1,07), 3,581 (0,97), 3,674 (1,12), 3,707 (1,32), 3,744 (0,87), 3,778 (1,47), 3,791 (0,95), 3,799 (0,82), 3,811 (1,59), 3,836 (0,62), 3,896 (0,60), 3,915 (1,27), 3,941 (0,90), 3,960 (0,42), 4,000 (0,77), 4,030 (0,50), 4,043 (0,72), 4,072 (0,45), 4,153 (0,42), 4,182 (0,72), 4,208 (0,67), 4,776 (1,00), 4,791 (1,37), 4,801 (1,02), 4,848 (1,09), 4,864 (1,52), 4,873 (1,19), 4,892 (16,00), 7,134 (4,18), 7,153 (4,45), 7,433 (3,76), 7,453 (4,18), 7,840 (3,04), 7,860 (5,42), 7,879 (2,69).

Ejemplo 384

(5S)–2–[(6–cloropiridin–2–il)metil]–5–[(3–fluoroazetidin–1–il)carbonil]–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona



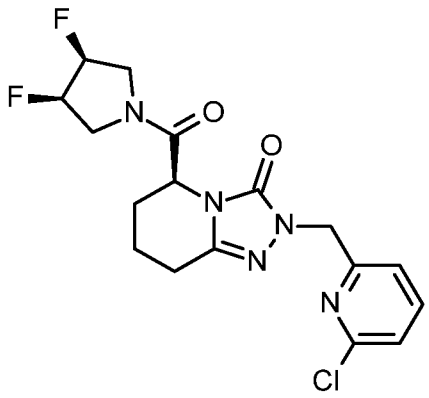
Ácido (5S)–2–[(6–cloropiridin–2–il)metil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (62,9 mg, 204 µmol) se cargó inicialmente en THF (2,0 ml) y HBTU (100 mg, 265 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (110 µl, 610 µmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 min, clorhidrato de 3–fluoroazetidina (27,3 mg, 244 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 45,5 mg (61% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,04 min; MS (ESIpos): m /z = 366 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (1,89), –0,008 (16,00), 0,008 (15,16), 0,146 (1,89), 1,722 (3,70), 1,980 (2,17), 2,044 (1,96), 2,327 (1,75), 2,366 (1,26), 2,574 (3,42), 2,597 (4,33), 2,611 (5,03), 2,625 (2,59), 2,653 (1,68), 2,670 (2,52), 2,710 (1,33), 3,904 (0,84), 3,932 (1,61), 3,962 (1,54), 3,993 (1,54), 4,019 (0,98), 4,175 (0,84), 4,280 (1,33), 4,308 (1,40), 4,368 (1,47), 4,427 (0,77), 4,456 (0,98), 4,559 (4,75), 4,574 (6,57), 4,585 (4,96), 4,652 (0,84), 4,686 (0,77), 4,705 (0,77), 4,893 (15,02), 4,898 (15,09), 5,355 (0,98), 5,405 (0,91), 5,497 (0,98), 5,549 (0,91), 7,150 (4,61), 7,169 (4,89), 7,433 (5,66), 7,452 (6,29), 7,839 (3,42), 7,858 (6,50), 7,877 (3,14).

Ejemplo 385

(5S)–2–[(6–cloropiridin–2–il)metil]–5–{[(3R,4S)–3,4–difluoropirrolidin–1–il]carbonil}–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona



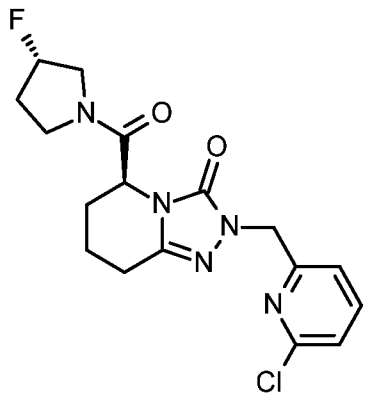
Ácido (5S)–2–[(6–cloropiridin–2–il)metil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (62,9 mg, 204 µmol) se cargó inicialmente en THF (2,0 ml) y HBTU (100 mg, 265 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (110 µl, 610 µmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 min, clorhidrato de (3R,4S)–3,4–difluoropirrolidina (35,1 mg, 244 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 60,4 mg (75% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,17 min; MS (ESIpos): m /z = 398 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (0,90), –0,008 (7,33), 0,008 (6,93), 0,146 (0,97), 1,677 (1,17), 1,747 (1,40), 1,988 (1,07), 2,029 (1,43), 2,073 (5,97), 2,105 (0,87), 2,327 (0,83), 2,366 (0,83), 2,523 (2,77), 2,558 (1,87), 2,573 (1,70), 2,584 (2,30), 2,608 (2,33), 2,619 (3,17), 2,631 (1,77), 2,665 (1,30), 2,670 (1,30), 2,710 (0,97), 3,458 (0,60), 3,493 (1,23), 3,503 (0,90), 3,516 (1,00), 3,524 (1,00), 3,538 (0,97), 3,548 (1,03), 3,579 (0,77), 3,622 (0,80), 3,635 (0,97), 3,654 (0,63), 3,676 (0,90), 3,691 (1,57), 3,707 (1,33), 3,725 (1,20), 3,738 (1,17), 3,757 (1,00), 3,770 (1,03), 3,789 (0,67), 3,804 (0,57), 3,875 (0,77), 3,915 (0,57), 3,934 (0,77), 3,946 (0,87), 3,961 (0,53), 3,983 (0,80), 3,998 (0,83), 4,011 (0,53), 4,026 (0,50), 4,136 (0,53), 4,151 (0,60), 4,165 (0,67), 4,179 (0,97), 4,193 (0,70), 4,206 (0,60), 4,220 (0,53), 4,824 (3,23), 4,891 (16,00), 5,266 (0,83), 5,276 (0,90), 5,288 (0,83), 5,299 (0,53), 5,314 (0,67), 5,353 (0,80), 5,390 (0,97), 5,409 (0,93), 5,419 (0,87), 5,430 (0,63), 5,452 (0,70), 7,134 (3,47), 7,153 (3,70), 7,433 (4,50), 7,453 (5,13), 7,838 (2,67), 7,842 (2,93), 7,858 (4,63), 7,861 (5,10), 7,878 (2,37), 7,881 (2,57).

Ejemplo 386

(5S)–2–[(6–cloropiridin–2–il)metil]–5–{[(3S)–3–fluoropirrolidin–1–il]carbonil}–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona



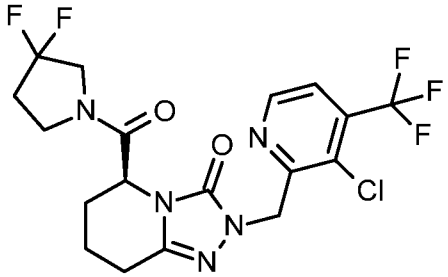
Ácido (5S)–2–[(6–cloropiridin–2–il)metil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (62,9 mg, 204 µmol) se cargó inicialmente en THF (2,0 ml) y HBTU (100 mg, 265 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (110 µl, 610 µmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 min, clorhidrato de (3S)–3–fluoropirrolidina (30,7 mg, 244 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. HBTU (38 mg, 102 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (18 µl, 102 µmol) se añadieron otra vez y la mezcla se agitó durante la noche. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 53,3 mg (69% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,09 min; MS (ESIpos): m /z = 380 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (0,48), –0,008 (4,53), 0,008 (3,45), 0,146 (0,46), 1,747 (2,81), 1,890 (0,58), 1,932 (0,79), 1,968 (0,40), 2,005 (0,79), 2,041 (1,27), 2,073 (2,00), 2,090 (1,79), 2,108 (2,12), 2,139 (1,47), 2,222 (0,79), 2,270 (1,06), 2,327 (0,58), 2,366 (0,46), 2,560 (1,85), 2,575 (1,52), 2,584 (1,79), 2,602 (1,62), 2,622 (2,47), 2,665 (1,25), 2,710 (0,42), 3,278 (0,71), 3,333 (1,04), 3,352 (0,58), 3,365 (0,62), 3,374 (0,66), 3,401 (0,71), 3,409 (0,73), 3,462 (0,56), 3,471 (0,58), 3,498 (0,79), 3,507 (0,73), 3,613 (0,54), 3,638 (2,72), 3,656 (2,06), 3,682 (1,33), 3,701 (1,02), 3,733 (1,35), 3,753 (1,75), 3,774 (1,45), 3,795 (1,18), 3,863 (2,43), 4,706 (1,23), 4,716 (1,66), 4,722 (1,47), 4,732 (1,14), 4,763 (1,47), 4,772 (1,70), 4,778 (1,85), 4,787 (1,37), 4,888 (16,00), 5,260 (1,14), 5,383 (1,50), 5,390 (1,54), 5,514 (0,83), 6,519 (0,96), 7,135 (4,61), 7,154 (4,90), 7,433 (4,78), 7,453 (5,32), 7,841 (3,97), 7,860 (7,07), 7,879 (3,45).

Ejemplo 387

(5S)–2–{[3–cloro–4–(trifluorometil)piridin–2–il]metil}–5–[(3,3–difluoropirrolidin–1–il)carbonil]–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona



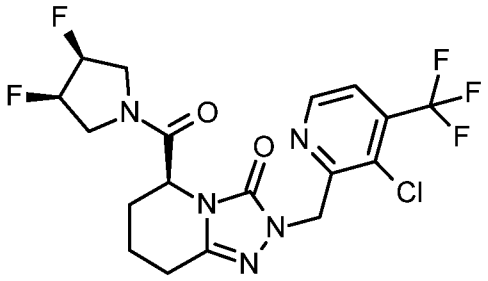
Ácido (5S)–2–{[3–cloro–4–(trifluorometil)piridin–2–il]metil}–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (47,0 mg, 125 µmol) se cargó inicialmente en THF (2,0 ml) a temperatura ambiente. Posteriormente, HBTU (61,5 mg, 162 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (65 µl, 370 µmol) se añadieron. Después de agitar durante 15 min, clorhidrato de 3,3–difluoropirrolidina (21,5 mg, 150 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se mezcló con agua y acetato de etilo. La fase orgánica se removió y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 18,5 mg (32% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,47 min; MS (ESIpos): m /z = 466 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (1,17), 0,008 (8,40), 0,146 (1,07), 1,711 (4,48), 1,978 (2,57), 2,328 (2,38), 2,366 (2,47), 2,576 (5,46), 2,589 (6,16), 2,603 (3,31), 2,631 (1,54), 2,670 (2,05), 2,710 (1,91), 3,533 (3,17), 3,552 (5,22), 3,573 (2,47), 3,671 (2,33), 3,705 (2,61), 3,736 (2,01), 3,769 (3,27), 3,802 (2,61), 3,813 (2,57), 3,832 (1,73), 3,911 (2,47), 3,939 (1,77), 3,997 (1,73), 4,039 (1,45), 4,143 (1,03), 4,176 (1,45), 4,201 (1,59), 4,769 (2,89), 4,847 (2,71), 4,858 (2,15), 5,104 (3,50), 5,144 (13,62), 5,166 (16,00), 5,207 (3,64), 7,844 (10,78), 7,856 (10,87), 8,735 (9,19), 8,748 (9,00).

Ejemplo 388

(5S)–2–{[3–cloro–4–(trifluorometil)piridin–2–il]metil}–5–{[(3R,4S)–3,4–difluoropirrolidin–1–il]carbonil}–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona



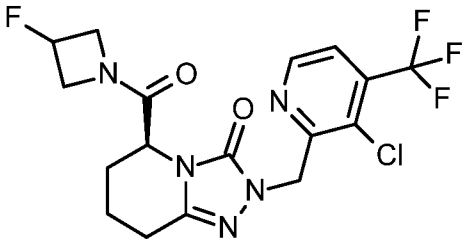
Ácido (5S)–2–{[3–cloro–4–(trifluorometil)piridin–2–il]metil}–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (50,0 mg, 133 µmol) se cargó inicialmente en THF (3,1 ml) y HBTU (65,4 mg, 173 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (69 µl, 400 µmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 min, clorhidrato de (3R,4S)–3,4–difluoropirrolidina (22,9 mg, 159 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 37,0 mg (60% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,40 min; MS (ESIpos): m /z = 466 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (1,23), –0,008 (15,35), 0,008 (9,72), 0,146 (1,36), 1,703 (5,38), 1,715 (5,89), 1,725 (5,77), 1,917 (1,30), 1,958 (2,85), 1,996 (2,91), 2,008 (2,91), 2,040 (2,59), 2,049 (2,79), 2,057 (2,91), 2,065 (2,85), 2,073 (3,50), 2,084 (2,07), 2,092 (2,20), 2,100 (1,94), 2,327 (2,01), 2,332 (1,49), 2,366 (2,20), 2,519 (13,80), 2,524 (12,89), 2,565 (5,51), 2,578 (6,41), 2,589 (8,16), 2,602 (4,66), 2,619 (1,88), 2,632 (2,66), 2,665 (1,94), 2,670 (2,46), 2,674 (1,81), 2,710 (2,46), 3,456 (1,49), 3,490 (2,91), 3,499 (2,07), 3,511 (2,66), 3,520 (2,79), 3,530 (2,40), 3,545 (2,33), 3,562 (1,43), 3,573 (1,88), 3,583 (1,30), 3,616 (2,01), 3,630 (2,20), 3,649 (1,49), 3,663 (1,75), 3,672 (2,40), 3,685 (3,50), 3,695 (2,91), 3,705 (2,66), 3,717 (3,50), 3,731 (2,59), 3,747 (2,59), 3,759 (2,46), 3,780 (2,07), 3,793 (1,30), 3,869 (2,01), 3,905 (1,43), 3,931 (1,88), 3,945 (2,14), 3,959 (1,43), 3,980 (2,20), 3,994 (2,14), 4,009 (1,36), 4,023 (1,23), 4,128 (1,36), 4,143 (1,62), 4,156 (1,49), 4,170 (2,53), 4,184 (1,68), 4,197 (1,49), 4,212 (1,36), 4,791 (6,87), 4,801 (8,10), 4,807 (8,74), 4,816 (6,35), 5,101 (4,28), 5,142 (15,35), 5,146 (14,77), 5,157 (12,96), 5,172 (12,50), 5,198 (2,01), 5,213 (3,95), 5,254 (2,07), 5,262 (2,14), 5,273 (2,46), 5,284 (2,01), 5,297 (1,49), 5,311 (1,68), 5,326 (1,75), 5,335 (1,75), 5,350 (2,07), 5,364 (1,94), 5,387 (2,59), 5,406 (2,33), 5,415 (2,07), 5,426 (1,62), 5,440 (1,55), 5,449 (1,75), 5,463 (1,75), 5,472 (1,68), 5,493 (1,43), 7,844 (15,74), 7,856 (16,00), 8,735 (10,62), 8,748 (10,11).

Ejemplo 389

(5S)–2–{[3–cloro–4–(trifluorometil)piridin–2–il]metil}–5–[(3–fluoroazetidin–1–il)carbonil]–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona



Ácido (5S)–2–{[3–cloro–4–(trifluorometil)piridin–2–il]metil}–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (50,0 mg, 133 µmol) se cargó inicialmente en THF (3,1 ml) y HBTU (65,4 mg, 173 µmol) y N,N–

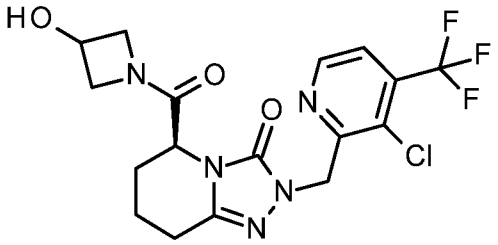
diisopropiletilamina (69 µl, 400 µmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 min, clorhidrato de 3–fluoroazetidina (17,8 mg, 159 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 30,0 mg (52% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,30 min; MS (ESIpos): m /z = 434 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,008 (1,41), 0,008 (1,30), 1,721 (4,73), 1,934 (1,28), 1,946 (1,80), 1,957 (1,88), 1,967 (1,75), 1,979 (1,27), 1,991 (0,90), 2,008 (1,32), 2,026 (1,85), 2,044 (1,66), 2,063 (1,20), 2,073 (0,76), 2,080 (0,64), 2,524 (1,40), 2,572 (3,52), 2,586 (5,17), 2,599 (2,48), 2,614 (0,89), 2,628 (1,52), 2,642 (0,62), 3,895 (0,63), 3,923 (1,28), 3,953 (1,26), 3,985 (1,30), 4,012 (0,73), 4,155 (0,55), 4,169 (0,62), 4,184 (0,51), 4,234 (0,97), 4,286 (1,22), 4,314 (1,22), 4,348 (0,73), 4,368 (1,16), 4,389 (0,84), 4,426 (0,57), 4,453 (0,76), 4,509 (0,60), 4,526 (2,15), 4,537 (3,77), 4,551 (3,73), 4,561 (2,07), 4,576 (0,70), 4,604 (0,47), 4,620 (0,56), 4,635 (0,63), 4,646 (0,55), 4,662 (0,58), 4,671 (0,59), 4,686 (0,62), 4,699 (0,55), 4,713 (0,49), 5,118 (1,66), 5,159 (16,00), 5,171 (5,56), 5,213 (0,81), 5,355 (0,81), 5,370 (0,60), 5,381 (0,64), 5,389 (0,73), 5,396 (0,82), 5,497 (0,78), 5,505 (0,70), 5,512 (0,62), 5,532 (0,71), 5,539 (0,81), 7,845 (8,15), 7,857 (8,51), 8,722 (2,50), 8,734 (4,62), 8,747 (2,37).

Ejemplo 390

(5S)–2–{[3–cloro–4–(trifluorometil)piridin–2–il]metil}–5–[(3–hidroxiazetidin–1–il)carbonil]–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona



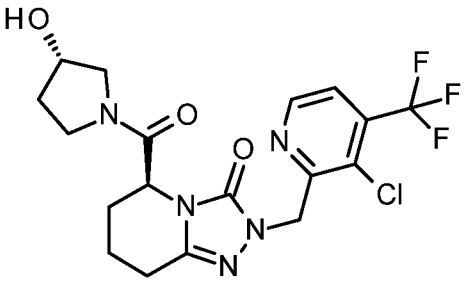
Ácido (5S)–2–{[3–cloro–4–(trifluorometil)piridin–2–il]metil}–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (50,0 mg, 133 µmol) se cargó inicialmente en THF (3,1 ml) y HBTU (65,4 mg, 173 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (69 µl, 400 µmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 min, clorhidrato de azetidin–3–ol (17,4 mg, 159 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 26,0 mg (45% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,11 min; MS (ESIpos): m /z = 432 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (1,15), 0,008 (8,71), 0,146 (1,10), 1,706 (7,23), 1,719 (7,18), 1,903 (2,41), 1,915 (2,47), 1,938 (4,55), 1,989 (2,30), 2,001 (3,23), 2,014 (3,01), 2,023 (3,01), 2,038 (2,30), 2,328 (2,30), 2,366 (1,81), 2,523 (9,81), 2,564 (5,48), 2,579 (7,07), 2,592 (3,45), 2,607 (1,48), 2,621 (2,25), 2,670 (2,19), 2,710 (1,75), 3,593 (2,47), 3,601 (2,79), 3,627 (3,78), 3,643 (2,58), 3,658 (2,52), 3,668 (2,47), 3,943 (2,74), 3,954 (3,18), 4,020 (4,82), 4,043 (4,93), 4,061 (2,52), 4,097 (1,97), 4,113 (2,68), 4,137 (1,86), 4,347 (1,92), 4,366 (3,23), 4,387 (2,41), 4,508 (13,21), 5,111 (1,97), 5,152 (16,00), 5,157 (13,97), 5,164 (12,00), 5,204 (1,64), 5,803 (5,42), 7,844 (13,70), 7,857 (14,19), 8,733 (11,29), 8,745 (11,01).

Ejemplo 391

(5S)–2–{[3–cloro–4–(trifluorometil)piridin–2–il]metil}–5–{[(3S)–3–hidroxipirrolidin–1–il]carbonil}–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona



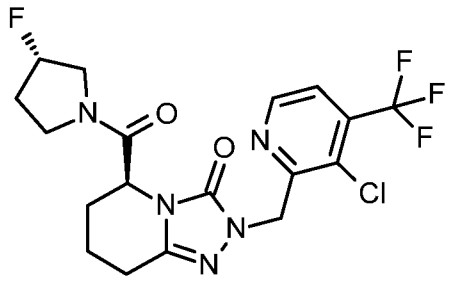
Ácido (5S)–2–{[3–cloro–4–(trifluorometil)piridin–2–il]metil}–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (50,0 mg, 133 µmol) se cargó inicialmente en THF (2,0 ml) y HBTU (65,4 mg, 173 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (69 µl, 400 µmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 min, clorhidrato de (3S)–pirrolidin–3–ol (19,7 mg, 159 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 11,0 mg (19% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,12 min; MS (ESIpos): m /z = 446 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,150 (1,86), –0,008 (16,00), 0,008 (12,93), 0,146 (1,86), 1,243 (2,08), 1,257 (2,30), 1,728 (6,03), 1,846 (2,63), 1,855 (2,74), 1,877 (3,07), 1,959 (2,85), 2,004 (3,07), 2,044 (3,07), 2,327 (4,60), 2,366 (3,29), 2,585 (5,92), 2,626 (2,63), 2,669 (5,04), 2,689 (1,86), 2,709 (3,51), 3,375 (3,95), 3,435 (2,08), 3,456 (2,85), 3,566 (1,75), 3,644 (3,07), 3,654 (4,49), 3,682 (3,40), 4,262 (2,63), 4,363 (2,85), 4,706 (3,62), 4,714 (2,74), 4,746 (2,52), 5,007 (1,86), 5,036 (1,75), 5,091 (3,95), 5,132 (12,05), 5,159 (10,52), 5,199 (3,07), 7,842 (10,85), 7,855 (11,18), 7,910 (2,30), 8,738 (8,44), 8,750 (8,00).

Ejemplo 392

(5S)–2–{[3–cloro–4–(trifluorometil)piridin–2–il]metil}–5–{[(3S)–3–fluoropirrolidin–1–il]carbonil}–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona



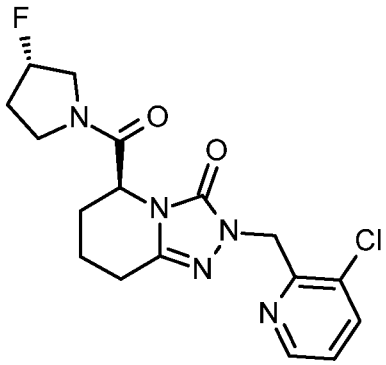
Ácido (5S)–2–{[3–cloro–4–(trifluorometil)piridin–2–il]metil}–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (53,0 mg, 141 µmol) se cargó inicialmente en THF (2,0 ml) a temperatura ambiente. Posteriormente, HBTU (69,4 mg, 183 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (74 µl, 420 µmol) se añadieron. Después de agitar durante 15 min, (3S)–3–fluoropirrolidina (15,0 mg, 169 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se mezcló con agua y acetato de etilo. La fase orgánica se removió y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Procedimiento 10). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 11,0 mg (17% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,33 min; MS (ESIpos): m /z = 448 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (1,89), –0,008 (16,00), 0,008 (13,03), 0,146 (1,80), 1,734 (6,56), 1,901 (1,62), 1,990 (1,98), 2,016 (2,43), 2,089 (4,22), 2,105 (4,22), 2,122 (2,79), 2,137 (2,61), 2,265 (2,07), 2,327 (3,96), 2,366 (2,61), 2,523 (13,30), 2,570 (3,87), 2,592 (4,85), 2,634 (1,80), 2,669 (4,04), 2,709 (2,52), 3,371 (1,71), 3,406 (1,44), 3,469 (1,08), 3,496 (1,71), 3,629 (4,22), 3,655 (4,31), 3,682 (2,79), 3,692 (2,07), 3,728 (3,33), 3,747 (3,60), 3,771 (2,70), 3,793 (2,25), 3,862 (4,67), 4,693 (2,16), 4,702 (2,70), 4,708 (2,79), 4,717 (2,16), 4,750 (2,70), 4,758 (3,15), 4,765 (3,51), 4,774 (2,61), 5,096 (3,87), 5,137 (12,85), 5,160 (8,54), 5,170 (9,62), 5,200 (2,07), 5,211 (3,24), 5,257 (2,25), 5,388 (2,97), 5,508 (1,62), 7,844 (11,51), 7,856 (12,04), 8,738 (9,17), 8,751 (8,90).

Ejemplo 393

(5S)–2–[(3–cloropiridin–2–il)metil]–5–{[(3S)–3–fluoropirrolidin–1–il]carbonil}–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona



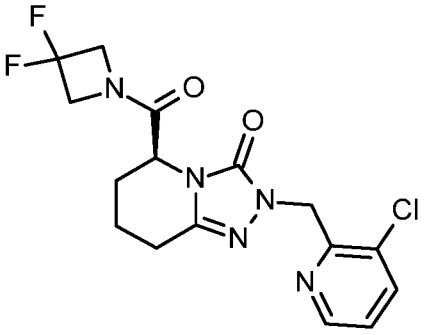
Ácido (5S)–2–[(3–cloropiridin–2–il)metil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (102 mg, 330 µmol) se cargó inicialmente en THF (4,0 ml) y HBTU (163 mg, 430 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (170 µl, 990 µmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 min, clorhidrato de (3S)–3–fluoropirrolidina (49,8 mg, 396 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 58,1 mg (46% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 0,95 min; MS (ESIpos): m /z = 380 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (1,01), –0,008 (8,13), 0,008 (8,46), 0,146 (1,01), 1,722 (9,21), 1,732 (9,63), 1,861 (1,59), 1,898 (2,43), 1,907 (2,26), 1,974 (2,09), 2,009 (3,60), 2,018 (3,52), 2,045 (2,18), 2,064 (4,10), 2,082 (6,20), 2,098 (5,78), 2,135 (3,69), 2,217 (2,18), 2,237 (2,26), 2,268 (2,85), 2,327 (1,84), 2,366 (1,76), 2,561 (6,45), 2,581 (7,20), 2,624 (2,43), 2,670 (1,93), 2,690 (9,47), 2,710 (1,76), 3,274 (2,01), 3,348 (2,01), 3,363 (1,68), 3,372 (1,93), 3,398 (2,01), 3,407 (2,18), 3,460 (1,51), 3,469 (1,68), 3,496 (2,26), 3,504 (2,09), 3,633 (5,86), 3,642 (3,85), 3,658 (6,03), 3,669 (4,69), 3,685 (3,85), 3,729 (4,69), 3,751 (5,11), 3,776 (4,10), 3,797 (3,35), 3,828 (0,92), 3,865 (6,70), 4,685 (3,35), 4,695 (4,02), 4,701 (4,19), 4,710 (3,27), 4,741 (4,19), 4,750 (4,69), 4,756 (5,36), 4,765 (4,10), 4,947 (6,95), 4,987 (16,00), 4,990 (15,50), 5,034 (11,81), 5,043 (13,82), 5,073 (4,52), 5,083 (6,20), 5,258 (3,18), 5,382 (4,27), 5,389 (4,44), 5,515 (2,43), 5,944 (0,67), 7,374 (10,05), 7,386 (10,39), 7,395 (10,81), 7,406 (11,14), 7,923 (11,23), 7,926 (11,39), 7,943 (10,72), 7,946 (10,47), 8,468 (11,39), 8,479 (11,39).

Ejemplo 394

(5S)–2–[(3–cloropiridin–2–il)metil]–5–[(3,3–difluoroazetidin–1–il)carbonil]–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona



Ácido (5S)–2–[(3–cloropiridin–2–il)metil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (102 mg, 330 µmol) se cargó inicialmente en THF (4,0 ml) y HBTU (163 mg, 430 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (170 µl, 990 µmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 min, clorhidrato de 3,3–difluoroazetidina (51,4 mg, 396 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 75,6 mg (60% de la teoría) del compuesto del título.

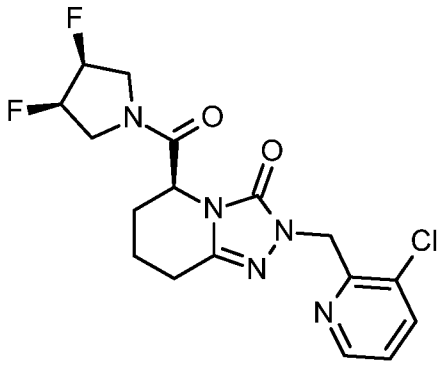
LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,07 min; MS (ESIpos): m /z = 384 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (0,48), –0,008 (4,34), 0,008 (4,02), 0,146 (0,48), 1,710 (3,05), 1,726 (4,50), 1,736 (4,27), 1,750 (3,05), 1,770 (1,19), 1,953 (1,29), 1,968 (1,83), 1,979 (2,44), 1,990 (2,25), 2,005 (1,09), 2,030 (1,25), 2,046 (1,83), 2,057 (1,93), 2,066 (2,25), 2,079 (1,83), 2,089 (1,25), 2,104 (0,87), 2,114 (0,58), 2,327

(0,80), 2,366 (0,71), 2,562 (4,56), 2,578 (4,02), 2,588 (6,20), 2,602 (2,96), 2,616 (1,09), 2,630 (1,67), 2,644 (0,74), 2,670 (0,93), 2,710 (0,80), 4,326 (1,73), 4,356 (2,92), 4,378 (2,92), 4,408 (1,80), 4,568 (4,21), 4,583 (6,97), 4,596 (4,18), 4,700 (0,64), 4,728 (1,83), 4,758 (2,22), 4,802 (1,12), 4,834 (2,12), 4,863 (1,80), 4,986 (2,92), 5,026 (16,00), 5,041 (16,00), 5,081 (2,92), 7,378 (5,59), 7,390 (5,78), 7,399 (6,07), 7,410 (6,23), 7,929 (6,71), 7,933 (7,07), 7,949 (6,43), 7,953 (6,43), 8,451 (6,52), 8,455 (6,81), 8,463 (6,68), 8,466 (6,52).

Ejemplo 395

(5S)–2–[(3–cloropiridin–2–il)metil]–5–{[(3R,4S)–3,4–difluoropirrolidin–1–il]carbonil}–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona



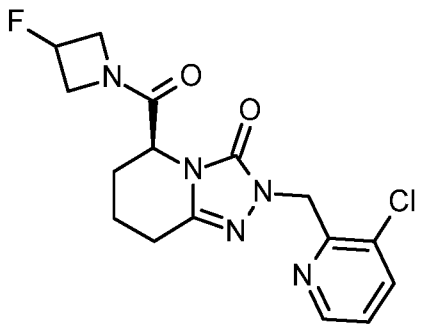
Ácido (5S)–2–[(3–cloropiridin–2–il)metil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (102 mg, 330 µmol) se cargó inicialmente en THF (4,0 ml) y HBTU (163 mg, 430 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (170 µl, 990 µmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 min, clorhidrato de (3R,4S)–3,4–difluoropirrolidina (56,9 mg, 396 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_18, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 61,2 mg (47% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,05 min; MS (ESIpos): m /z = 398 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,150 (1,35), –0,008 (11,87), 0,008 (10,29), 0,146 (1,35), 1,710 (8,41), 1,721 (7,59), 1,733 (5,11), 1,908 (1,73), 1,952 (3,46), 1,989 (3,61), 2,002 (3,53), 2,017 (2,48), 2,032 (3,08), 2,042 (3,15), 2,049 (3,23), 2,057 (3,38), 2,067 (3,53), 2,072 (7,14), 2,084 (2,63), 2,092 (2,48), 2,102 (1,73), 2,327 (1,65), 2,366 (1,73), 2,518 (9,84), 2,567 (7,66), 2,577 (10,22), 2,589 (5,78), 2,606 (2,10), 2,620 (3,23), 2,632 (1,73), 2,670 (2,10), 2,709 (1,95), 2,890 (0,75), 3,455 (1,95), 3,479 (2,03), 3,488 (3,83), 3,498 (2,70), 3,510 (3,38), 3,520 (3,46), 3,529 (2,93), 3,542 (3,00), 3,563 (1,73), 3,572 (2,40), 3,582 (1,50), 3,616 (2,55), 3,630 (2,85), 3,649 (1,80), 3,663 (2,10), 3,671 (2,78), 3,685 (4,58), 3,696 (3,46), 3,705 (3,08), 3,718 (4,43), 3,730 (2,78), 3,748 (2,85), 3,760 (3,00), 3,781 (2,63), 3,794 (1,65), 3,835 (1,13), 3,870 (2,40), 3,911 (1,73), 3,932 (2,33), 3,946 (2,70), 3,961 (1,65), 3,981 (2,63), 3,995 (2,63), 4,010 (1,65), 4,024 (1,65), 4,131 (1,58), 4,146 (1,80), 4,160 (1,80), 4,174 (3,15), 4,188 (2,18), 4,201 (1,80), 4,216 (1,65), 4,781 (7,96), 4,791 (9,31), 4,797 (10,37), 4,806 (7,51), 4,952 (6,84), 4,959 (4,88), 4,992 (16,00), 4,998 (15,47), 5,029 (14,50), 5,044 (15,02), 5,068 (4,51), 5,083 (6,38), 5,242 (1,80), 5,253 (2,48), 5,263 (2,63), 5,274 (2,93), 5,283 (2,40), 5,296 (1,88), 5,311 (1,73), 5,327 (2,18), 5,336 (2,18), 5,350 (2,48), 5,363 (2,33), 5,375 (2,78), 5,385 (3,23), 5,397 (2,55), 5,406 (2,78), 5,415 (2,85), 5,426 (2,10), 5,440 (1,80), 5,448 (2,10), 5,464 (2,10), 5,472 (2,10), 5,480 (2,18), 5,493 (1,88), 5,502 (1,20), 7,374 (10,44), 7,385 (10,97), 7,394 (11,42), 7,406 (11,72), 7,924 (13,00), 7,944 (12,24), 8,465 (12,85), 8,476 (12,85).

Ejemplo 396

(5S)–2–[(3–cloropiridin–2–il)metil]–5–[(3–fluoroazetidin–1–il)carbonil]–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona



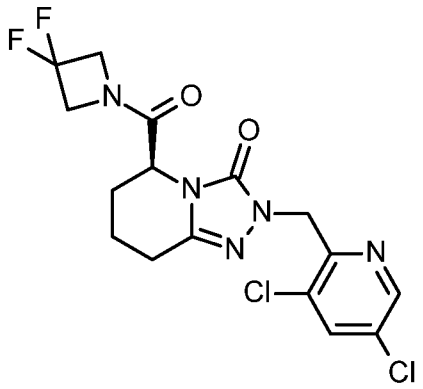
Ácido (5S)–2–[(3–cloropiridin–2–il)metil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (102 mg, 330 µmol) se cargó inicialmente en THF (4,0 ml) y HBTU (163 mg, 430 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (170 µl, 990 µmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 min, clorhidrato de 3–fluoroazetidina (44,2 mg, 396 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 44,7 mg (37% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 0,95 min; MS (ESIpos): m /z = 366 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,008 (1,57), 0,008 (1,11), 1,718 (5,92), 1,928 (1,66), 1,939 (2,29), 1,951 (2,40), 1,961 (2,25), 1,972 (1,69), 1,985 (1,20), 2,002 (1,67), 2,021 (2,41), 2,039 (2,28), 2,056 (1,75), 2,073 (16,00), 2,524 (3,36), 2,561 (4,73), 2,575 (6,55), 2,588 (3,16), 2,603 (1,16), 2,617 (1,86), 2,631 (0,77), 3,894 (0,84), 3,923 (1,64), 3,953 (1,64), 3,984 (1,63), 4,013 (0,91), 4,154 (0,71), 4,168 (0,80), 4,183 (0,68), 4,219 (1,26), 4,233 (1,28), 4,248 (1,10), 4,262 (1,00), 4,286 (1,40), 4,296 (1,38), 4,315 (1,43), 4,359 (1,19), 4,385 (1,41), 4,429 (0,76), 4,454 (0,96), 4,513 (2,81), 4,525 (5,12), 4,538 (4,60), 4,549 (2,31), 4,563 (0,89), 4,579 (0,85), 4,590 (0,66), 4,607 (0,64), 4,618 (0,74), 4,635 (0,82), 4,644 (0,71), 4,662 (0,76), 4,671 (0,81), 4,686 (0,85), 4,697 (0,74), 4,713 (0,61), 4,975 (3,42), 5,015 (15,16), 5,031 (6,48), 5,041 (5,56), 5,071 (1,15), 5,081 (1,50), 5,355 (1,02), 5,362 (0,91), 5,370 (0,85), 5,380 (0,89), 5,388 (0,96), 5,395 (1,04), 5,498 (1,07), 5,513 (0,91), 5,522 (0,87), 5,531 (0,96), 5,539 (1,02), 7,375 (5,78), 7,386 (5,99), 7,395 (6,11), 7,407 (6,15), 7,925 (6,95), 7,929 (6,74), 7,945 (6,47), 7,949 (6,04), 8,453 (3,20), 8,463 (5,44), 8,474 (2,85).

Ejemplo 397

(5S)–2–[(3,5–Dicloropiridin–2–il)metil]–5–[(3,3–difluoroazetidin–1–il)carbonil]–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona



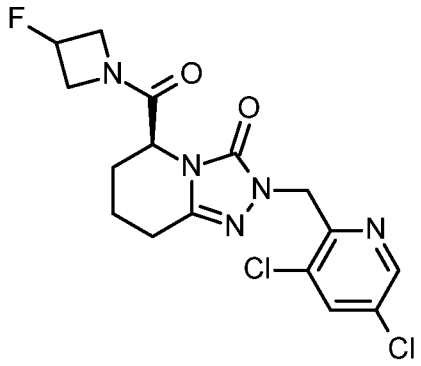
Ácido (5S)–2–[(3,5–Dicloropiridin–2–il)metil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (42,1 mg, 123 µmol) se cargó inicialmente en THF (1,0 ml) y HBTU (93,1 mg, 245 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (85 µl, 490 µmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 min, clorhidrato de 3,3–difluoroazetidina (23,8 mg, 184 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 43,8 mg (85% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,32 min; MS (ESIpos): m /z = 418 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (1,71), –0,008 (16,00), 0,008 (14,02), 0,146 (1,78), 1,720 (2,63), 1,732 (2,50), 1,976 (1,45), 1,990 (1,32), 2,059 (1,25), 2,073 (0,99), 2,327 (2,17), 2,366 (1,98), 2,523 (6,85), 2,569 (2,57), 2,582 (3,42), 2,597 (1,78), 2,625 (0,99), 2,669 (2,17), 2,710 (2,04), 4,356 (1,58), 4,375 (1,65), 4,569 (2,24), 4,584 (3,56), 4,596 (2,04), 4,718 (1,05), 4,747 (1,12), 4,833 (1,19), 4,863 (0,86), 4,980 (1,25), 5,020 (8,63), 5,031 (8,76), 5,071 (1,38), 8,256 (4,81), 8,261 (4,81), 8,552 (5,33), 8,557 (5,20).

Ejemplo 398

(5S)–2–[(3,5–Dicloropiridin–2–il)metil]–5–[(3–fluoroazetidin–1–il)carbonil]–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona



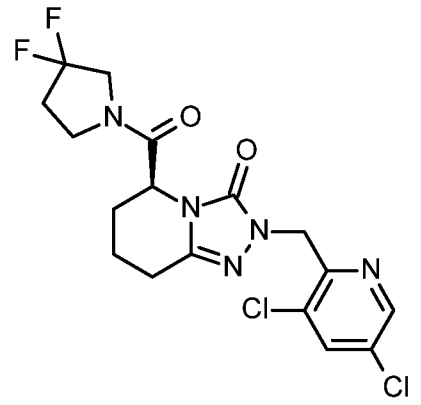
Ácido (5S)–2–[(3,5–Dicloropiridin–2–il)metil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (42,1 mg, 123 µmol) se cargó inicialmente en THF (1,0 ml) y HBTU (93,1 mg, 245 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (85 µl, 490 µmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 min, clorhidrato de 3–fluoroazetidina (20,5 mg, 184 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 37,5 mg (76% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,20 min; MS (ESIpos): m /z = 400 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,713 (6,00), 1,937 (2,24), 1,948 (2,38), 1,957 (2,23), 1,997 (1,64), 2,016 (2,36), 2,034 (2,18), 2,052 (1,51), 2,069 (0,81), 2,328 (0,45), 2,366 (0,45), 2,558 (4,75), 2,572 (5,93), 2,586 (2,94), 2,601 (1,13), 2,614 (1,73), 2,628 (0,76), 2,670 (0,50), 2,710 (0,47), 3,892 (0,81), 3,920 (1,61), 3,950 (1,58), 3,982 (1,66), 4,009 (0,93), 4,152 (0,66), 4,167 (0,78), 4,181 (0,66), 4,224 (1,23), 4,279 (1,56), 4,308 (1,43), 4,338 (0,95), 4,362 (1,56), 4,385 (1,03), 4,423 (0,73), 4,449 (0,98), 4,527 (4,92), 4,571 (0,86), 4,597 (0,58), 4,617 (0,68), 4,633 (0,80), 4,669 (0,76), 4,686 (0,76), 4,710 (0,60), 4,971 (2,86), 5,011 (16,00), 5,021 (6,85), 5,031 (5,96), 5,061 (0,91), 5,071 (1,28), 5,355 (0,98), 5,396 (1,03), 5,498 (0,98), 5,539 (1,00), 8,253 (7,23), 8,258 (7,31), 8,553 (3,19), 8,564 (3,14).

Ejemplo 399

(5S)–2–[(3,5–Dicloropiridin–2–il)metil]–5–[(3,3–difluoropirrolidin–1–il)carbonil]–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona



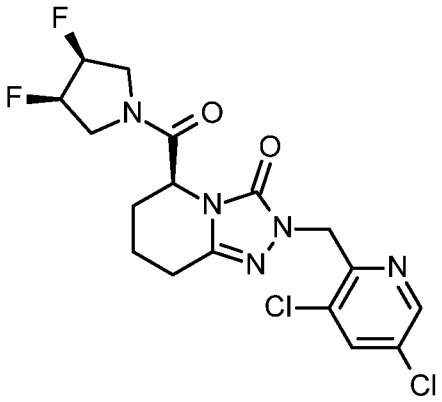
Ácido (5S)–2–[(3,5–Dicloropiridin–2–il)metil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (42,1 mg, 123 µmol) se cargó inicialmente en THF (1,0 ml) y HBTU (93,1 mg, 245 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (85 µl, 490 µmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 min, clorhidrato de 3,3–difluoropirrolidina (26,4 mg, 184 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 34,3 mg (65% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,73 min; MS (ESIpos): m /z = 432 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (1,92), –0,008 (16,00), 0,008 (15,60), 0,146 (1,84), 1,704 (4,24), 1,982 (2,24), 2,008 (2,40), 2,046 (1,84), 2,058 (1,92), 2,327 (3,12), 2,366 (2,88), 2,427 (2,16), 2,523 (10,96), 2,562 (5,68), 2,578 (5,36), 2,605 (1,52), 2,620 (1,60), 2,669 (2,96), 2,709 (2,40), 3,530 (2,88), 3,549 (4,64), 3,568 (2,08), 3,667 (2,00), 3,700 (2,32), 3,733 (1,84), 3,764 (3,12), 3,797 (2,40), 3,809 (2,16), 3,829 (1,36), 3,890 (1,04), 3,909 (2,16), 3,934 (1,52), 3,993 (1,36), 4,035 (1,28), 4,064 (0,80), 4,140 (0,88), 4,171 (1,36), 4,196 (1,28), 4,740 (1,84), 4,755 (2,56), 4,764 (1,76), 4,818 (1,84), 4,834 (2,56), 4,844 (1,92), 4,955 (4,56), 4,995 (13,92), 5,027 (15,92), 5,067 (5,28), 8,250 (10,96), 8,255 (11,12), 8,563 (11,76), 8,568 (11,36).

Ejemplo 400

(5S)–2–[(3,5–Dicloropiridin–2–il)metil]–5–{[(3R,4S)–3,4–difluoropirrolidin–1–il]carbonil}–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona



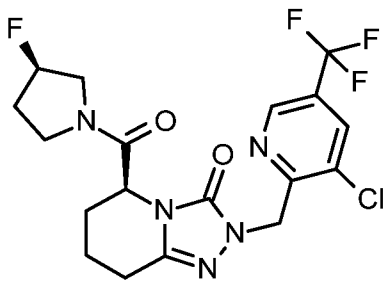
Ácido (5S)–2–[(3,5–Dicloropiridin–2–il)metil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (42,1 mg, 123 µmol) se cargó inicialmente en THF (1,0 ml) y HBTU (93,1 mg, 245 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (85 µl, 490 µmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 min, clorhidrato de (3R,4S)–3,4–difluoropirrolidina (26,4 mg, 184 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 46,2 mg (87% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,70 min; MS (ESIpos): m /z = 432 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (1,86), –0,008 (16,00), 0,008 (12,91), 0,146 (1,78), 1,695 (4,33), 1,706 (4,95), 1,718 (4,71), 1,950 (2,24), 1,989 (2,47), 2,000 (2,63), 2,027 (2,09), 2,045 (2,24), 2,052 (2,24), 2,062 (2,16), 2,073 (10,59), 2,328 (2,32), 2,366 (2,24), 2,523 (8,66), 2,564 (5,49), 2,576 (6,72), 2,589 (3,79), 2,607 (1,55), 2,620 (2,24), 2,670 (2,78), 2,710 (2,63), 3,452 (1,31), 3,486 (2,24), 3,507 (2,16), 3,516 (2,16), 3,526 (1,78), 3,541 (1,93), 3,560 (1,24), 3,568 (1,55), 3,613 (1,70), 3,627 (1,86), 3,645 (1,16), 3,660 (1,31), 3,668 (1,86), 3,681 (2,78), 3,691 (2,32), 3,701 (2,01), 3,714 (2,86), 3,726 (2,09), 3,744 (2,01), 3,756 (2,01), 3,776 (1,78), 3,789 (1,08), 3,865 (1,55), 3,902 (1,16), 3,927 (1,47), 3,940 (1,78), 3,956 (1,08), 3,976 (1,70), 3,990 (1,70), 4,005 (1,08), 4,019 (1,08), 4,125 (1,08), 4,139 (1,16), 4,153 (1,08), 4,168 (2,24), 4,182 (1,39), 4,195 (1,16), 4,210 (1,08), 4,778 (5,18), 4,787 (6,34), 4,793 (6,96), 4,802 (5,10), 4,952 (4,17), 4,958 (2,94), 4,992 (11,52), 4,997 (11,21), 5,018 (10,36), 5,033 (10,67), 5,058 (2,55), 5,073 (4,17), 5,152 (0,46), 5,252 (1,78), 5,273 (1,93), 5,295 (1,16), 5,326 (1,55), 5,335 (1,47), 5,349 (1,47), 5,362 (1,55), 5,372 (1,86), 5,385 (2,09), 5,405 (1,78), 5,425 (1,24), 5,479 (1,39), 5,492 (1,24), 7,368 (0,54), 8,251 (8,58), 8,255 (8,50), 8,561 (6,65), 8,564 (8,97), 8,570 (7,42).

Ejemplo 401

(5S)–2–{[3–cloro–5–(trifluorometil)piridin–2–il]metil}–5–{[(3R)–3–fluoropirrolidin–1–il]carbonil}–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona



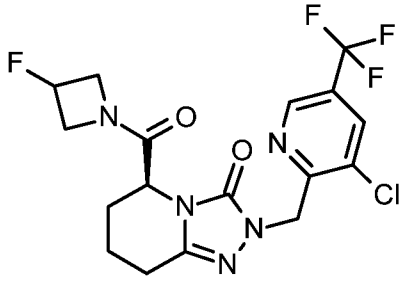
Ácido (5S)–2–{[3–cloro–5–(trifluorometil)piridin–2–il]metil}–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (45,0 mg, 119 µmol) se cargó inicialmente en THF (2,0 ml) a temperatura ambiente. Posteriormente, HATU (59,0 mg, 155 µmol) y trietilamina (50 µl, 360 µmol) se añadieron. Después de agitar durante 15 min, clorhidrato de (3R)–3–fluoropirrolidina (18,0 mg, 143 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas. La mezcla de reacción se mezcló con agua y acetato de etilo. La fase orgánica se removió y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 27,0 mg (50% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,35 min; MS (ESIpos): m /z = 448 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (1,64), –0,008 (16,00), 0,008 (12,00), 0,146 (1,33), 1,726 (4,85), 1,990 (5,82), 2,098 (3,27), 2,256 (2,42), 2,327 (3,76), 2,366 (2,30), 2,572 (5,21), 2,585 (7,27), 2,599 (4,36), 2,627 (2,73), 2,669 (4,18), 2,709 (1,88), 3,352 (2,73), 3,370 (2,73), 3,504 (2,36), 3,529 (5,39), 3,554 (4,91), 3,596 (6,36), 3,657 (1,64), 3,682 (1,76), 3,776 (1,58), 3,947 (4,12), 4,009 (1,88), 4,040 (1,33), 4,823 (3,52), 4,861 (3,58), 5,073 (4,06), 5,113 (16,00), 5,133 (9,58), 5,143 (8,67), 5,183 (2,67), 5,268 (2,24), 5,349 (2,18), 5,401 (2,36), 5,482 (2,18), 8,487 (14,30), 8,905 (13,88).

Ejemplo 402

(5S)–2–{[3–cloro–5–(trifluorometil)piridin–2–il]metil}–5–[(3–fluoroazetidin–1–il)carbonil]–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona



Ácido (5S)–2–{[3–cloro–5–(trifluorometil)piridin–2–il]metil}–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (45,0 mg, 119 µmol) se cargó inicialmente en THF (2,0 ml) a temperatura ambiente. Posteriormente, HATU (59,0 mg, 155 µmol) y trietilamina (50 µl, 360 µmol) se añadieron. Después de agitar durante 15 min, clorhidrato de 3–fluoroazetidina (16,0 mg, 143 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se mezcló con agua y acetato de etilo. La fase orgánica se removió y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 14,0 mg (27% de la teoría) del compuesto del título.

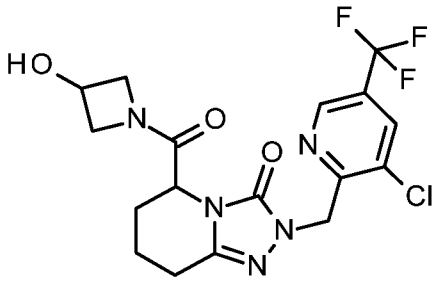
LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,72 min; MS (ESIpos): m /z = 434 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (1,02), –0,008 (10,73), 0,008 (8,00), 0,146 (1,02), 0,976 (1,48), 0,994 (2,62), 1,719 (3,94), 1,804 (1,71), 1,814 (1,93), 1,822 (4,47), 1,830 (1,90), 1,839 (1,67), 1,906 (16,00), 1,945 (1,55), 1,956 (1,67), 2,023 (1,59), 2,040 (1,40), 2,060 (0,99), 2,327 (1,63), 2,366 (1,55), 2,518 (6,60), 2,523 (6,07), 2,568 (3,72), 2,582 (5,23), 2,595 (3,00), 2,624 (1,59), 2,665 (1,29), 2,670 (1,71), 2,674 (1,21), 2,689 (0,87), 2,710 (1,36), 2,731 (1,18), 2,866 (0,87), 2,890 (1,67), 3,056 (1,78), 3,073 (3,98), 3,091 (1,59), 3,893 (0,53), 3,920 (1,06), 3,950 (1,02), 3,984 (1,06), 4,011 (0,57), 4,167 (0,49), 4,226 (0,87), 4,281 (0,99), 4,312 (0,95), 4,369 (0,99), 4,424 (0,45),

4,451 (0,61), 4,534 (3,22), 4,548 (3,03), 4,575 (0,57), 4,633 (0,53), 4,671 (0,53), 4,687 (0,53), 5,089 (1,10), 5,130 (11,11), 5,183 (0,61), 5,356 (0,68), 5,539 (0,68), 6,273 (1,25), 6,510 (1,44), 7,276 (0,53), 8,491 (5,80), 8,494 (5,76), 8,884 (2,62), 8,901 (2,46).

Ejemplo 403

(5RS)–2–{[3–cloro–5–(trifluorometil)piridin–2–il]metil}–5–[(3–hidroxiazetidin–1–il)carbonil]–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (racemato)



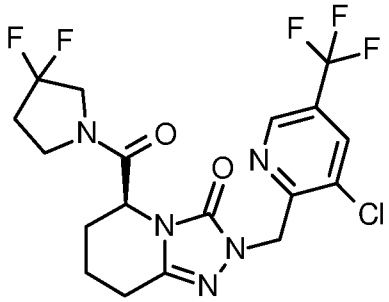
Ácido (5RS)–2–{[3–cloro–5–(trifluorometil)piridin–2–il]metil}–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (racemato) (45,0 mg, 119 µmol) se cargó inicialmente en THF (2,0 ml) a temperatura ambiente. Posteriormente, HATU (59,0 mg, 155 µmol) y trietilamina (50 µl, 360 µmol) se añadieron. Después de agitar durante 15 min, clorhidrato de azetidin–3–ol (15,7 mg, 143 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas. HATU (59,0 mg, 155 µmol) y trietilamina (50 µl, 360 µmol) se añadieron otra vez y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se mezcló con agua y acetato de etilo. La fase orgánica se removió y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Procedimiento 10). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 800 µg (2% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,12 min; MS (ESIpos): m /z = 432 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,150 (1,80), –0,009 (16,00), 0,007 (12,68), 0,146 (1,63), 1,723 (1,16), 1,937 (0,93), 2,327 (3,61), 2,365 (2,04), 2,522 (10,53), 2,669 (3,32), 2,709 (2,04), 3,597 (0,76), 3,962 (0,70), 4,022 (0,87), 4,365 (0,64), 4,505 (1,75), 5,081 (0,70), 5,121 (2,44), 5,802 (1,57), 8,487 (2,21), 8,896 (2,44).

Ejemplo 404

(5S)–2–{[3–cloro–5–(trifluorometil)piridin–2–il]metil}–5–[(3,3–difluoropirrolidin–1–il)carbonil]–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona



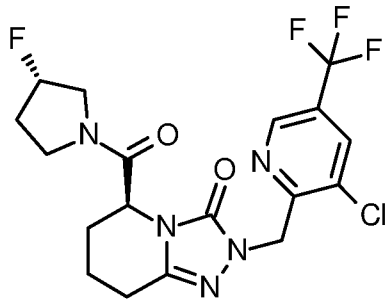
Ácido (5S)–2–{[3–cloro–5–(trifluorometil)piridin–2–il]metil}–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (35,0 mg, 92,9 µmol) se cargó inicialmente en THF (1,0 ml) y HBTU (45,8 mg, 121 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (49 µl, 280 µmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 min, clorhidrato de 3,3–difluoropirrolidina (16,0 mg, 111 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 33,8 mg (78% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,50 min; MS (ESIpos): m /z = 466 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (0,47), –0,008 (4,42), 0,008 (2,91), 1,252 (14,54), 1,268 (16,00), 1,276 (11,71), 1,293 (10,07), 1,686 (2,47), 1,699 (3,85), 1,711 (5,07), 1,724 (4,66), 1,932 (0,91), 1,967 (1,93), 1,982 (2,71), 1,991 (2,60), 2,003 (2,78), 2,016 (2,65), 2,029 (1,98), 2,040 (1,95), 2,055 (2,11), 2,066 (2,11), 2,076 (1,61), 2,091 (1,40), 2,101 (0,83), 2,328 (1,12), 2,366 (1,53), 2,379 (1,77), 2,408 (2,13), 2,429 (2,08), 2,453 (1,85), 2,471 (1,93), 2,524 (6,48), 2,571 (6,61), 2,587 (7,49), 2,600 (3,56), 2,617 (1,20), 2,629 (1,87), 2,642 (0,83), 2,670 (1,14), 2,710 (1,14), 2,895 (9,55), 3,115 (1,48), 3,126 (1,56), 3,133 (1,61), 3,144 (1,53), 3,425 (1,72), 3,444 (1,93), 3,463 (1,20), 3,532 (4,14), 3,551 (6,56), 3,571 (3,43), 3,587 (1,17), 3,604 (1,53), 3,621 (1,82), 3,636 (1,53), 3,649 (1,51), 3,670 (2,63), 3,704 (2,86), 3,736 (2,13), 3,767 (3,30), 3,789 (2,21), 3,798 (3,59), 3,815 (2,89), 3,833 (1,90), 3,870 (0,49), 3,892 (1,33), 3,910 (2,73), 3,930 (1,51), 3,936 (1,95), 3,955 (0,86), 3,970 (0,83), 3,998 (1,74), 4,012 (0,91), 4,028 (1,20), 4,040 (1,64), 4,069 (0,96), 4,142 (1,04), 4,174 (1,61), 4,201 (1,56), 4,231 (0,65), 4,750 (2,19), 4,761 (2,71), 4,766 (3,12), 4,776 (2,26), 4,830 (2,24), 4,840 (2,71), 4,845 (3,10), 4,855 (2,21), 5,076 (3,28), 5,116 (13,61), 5,139 (14,33), 5,166 (0,68), 5,180 (3,51), 8,492 (9,52), 8,902 (9,42), 8,987 (0,62).

Ejemplo 405

(5S)–2–{[3–cloro–5–(trifluorometil)piridin–2–il]metil}–5–{[(3S)–3–fluoropirrolidin–1–il]carbonil}–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona



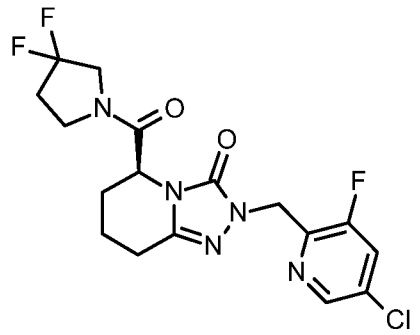
Ácido (5S)–2–{[3–cloro–5–(trifluorometil)piridin–2–il]metil}–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (35,0 mg, 92,9 µmol) se cargó inicialmente en THF (1,0 ml) y HBTU (45,8 mg, 121 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (49 µl, 280 µmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 min, clorhidrato de (3S)–3–fluoropirrolidina (14,0 mg, 111 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 25,0 mg (61% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,36 min; MS (ESIpos): m /z = 448 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (1,09), –0,008 (13,31), 0,008 (8,11), 0,146 (1,09), 1,725 (8,34), 1,734 (8,63), 1,868 (1,37), 1,904 (2,11), 1,913 (1,89), 1,990 (2,91), 2,016 (3,49), 2,069 (4,23), 2,084 (5,66), 2,102 (5,26), 2,120 (3,66), 2,136 (3,37), 2,217 (2,06), 2,265 (2,51), 2,327 (2,46), 2,523 (15,49), 2,566 (4,86), 2,586 (6,51), 2,632 (2,34), 2,669 (2,63), 2,710 (2,11), 3,348 (1,77), 3,371 (1,83), 3,398 (1,94), 3,406 (1,83), 3,460 (1,37), 3,468 (1,43), 3,495 (2,06), 3,504 (2,00), 3,628 (5,26), 3,653 (5,14), 3,680 (3,37), 3,689 (2,69), 3,729 (4,00), 3,749 (4,23), 3,776 (3,37), 3,795 (2,69), 3,828 (0,91), 3,861 (5,43), 4,690 (2,80), 4,699 (3,31), 4,705 (3,43), 4,715 (2,69), 4,747 (3,66), 4,755 (4,06), 4,762 (4,51), 4,771 (3,26), 5,068 (4,69), 5,109 (16,00), 5,133 (9,49), 5,143 (10,46), 5,174 (2,46), 5,184 (3,43), 5,258 (2,74), 5,388 (3,66), 5,511 (2,06), 5,944 (0,86), 8,491 (12,97), 8,904 (13,03).

Ejemplo 406

(5S)–2–[(5–cloro–3–fluoropiridin–2–il)metil]–5–[(3,3–difluoropirrolidin–1–il)carbonil]–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona



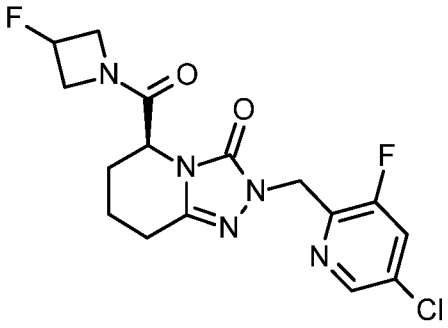
Ácido (5S)–2–[(5–cloro–3–fluoropiridin–2–il)metil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (79,3 mg, 243 µmol) se cargó inicialmente en THF (2,0 ml) y HBTU (120 mg, 316 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (130 µl, 730 µmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 min, clorhidrato de 3,3–difluoropirrolidina (41,8 mg, 291 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. HBTU (120 mg, 316 µmol), clorhidrato de 3,3–difluoropirrolidina (41,8 mg, 291 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (130 µl, 730 µmol) se añadieron otra vez y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 71,0 mg (70% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,32 min; MS (ESIpos): m /z = 416 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,150 (1,61), –0,008 (16,00), 0,008 (12,15), 0,146 (1,57), 1,668 (2,08), 1,693 (4,13), 1,910 (1,34), 1,958 (2,12), 1,970 (2,24), 1,980 (2,75), 1,996 (2,00), 2,012 (1,57), 2,023 (1,77), 2,038 (1,81), 2,048 (1,89), 2,073 (7,90), 2,327 (1,69), 2,366 (2,04), 2,378 (1,61), 2,407 (1,97), 2,429 (1,89), 2,449 (1,77), 2,523 (7,23), 2,568 (6,96), 2,583 (3,50), 2,610 (1,61), 2,669 (1,69), 2,709 (1,61), 3,528 (2,59), 3,548 (3,97), 3,563 (1,97), 3,630 (0,51), 3,665 (1,93), 3,698 (2,20), 3,733 (1,93), 3,765 (2,79), 3,779 (1,69), 3,788 (1,57), 3,798 (2,95), 3,805 (2,44), 3,824 (1,14), 3,888 (0,98), 3,906 (2,32), 3,931 (1,53), 3,952 (0,67), 3,962 (0,67), 3,990 (1,42), 4,020 (0,94), 4,033 (1,30), 4,061 (0,86), 4,137 (0,86), 4,168 (1,26), 4,194 (1,30), 4,227 (0,59), 4,724 (1,89), 4,740 (2,52), 4,750 (1,89), 4,804 (1,97), 4,814 (2,36), 4,820 (2,56), 4,829 (1,85), 4,901 (2,91), 4,939 (7,55), 4,984 (7,90), 4,988 (7,98), 5,023 (3,07), 5,027 (3,07), 8,089 (5,07), 8,094 (5,27), 8,113 (5,31), 8,118 (5,35), 8,476 (6,64), 8,480 (6,41).

Ejemplo 407

(5S)–2–[(5–cloro–3–fluoropiridin–2–il)metil]–5–[(3–fluoroazetidin–1–il)carbonil]–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona



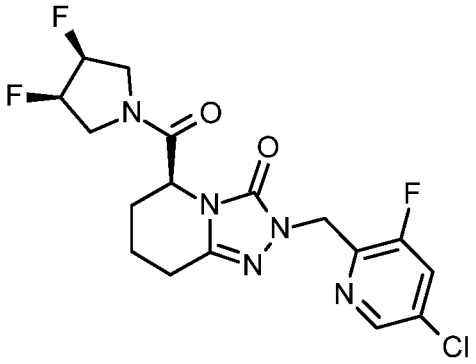
Ácido (5S)–2–[(5–cloro–3–fluoropiridin–2–il)metil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (79,3 mg, 243 µmol) se cargó inicialmente en THF (2,0 ml) y HBTU (120 mg, 316 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (130 µl, 730 µmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 min, clorhidrato de 3–fluoroazetidina (32,5 mg, 291 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. HBTU (120 mg, 316 µmol), clorhidrato de 3–fluoroazetidina (32,5 mg, 291 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (130 µl, 730 µmol) se añadieron otra vez y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 64,1 mg (69% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,13 min; MS (ESIpos): m /z = 384 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (0,90), –0,008 (8,03), 0,008 (7,55), 0,146 (0,90), 1,406 (0,80), 1,702 (10,07), 1,911 (2,84), 1,924 (3,75), 1,935 (3,96), 1,945 (3,69), 1,968 (1,91), 1,986 (2,79), 2,005 (3,99), 2,021 (3,59), 2,040 (2,58), 2,059 (1,44), 2,073 (6,46), 2,327 (0,98), 2,366 (0,90), 2,561 (10,79), 2,575 (5,21), 2,590 (1,91), 2,603 (3,19), 2,617 (1,38), 2,670 (1,12), 2,690 (0,98), 2,710 (1,01), 3,892 (1,36), 3,919 (2,74), 3,951 (2,71), 3,982 (2,71), 4,009 (1,59), 4,150 (1,17), 4,165 (1,28), 4,180 (1,06), 4,216 (2,10), 4,229 (2,15), 4,244 (1,91), 4,265 (2,71), 4,295 (2,63), 4,311 (1,38), 4,327 (1,59), 4,355 (2,50), 4,387 (1,67), 4,421 (1,25), 4,446 (1,65), 4,517 (8,93), 4,550 (1,49), 4,566 (1,46), 4,594 (0,93), 4,617 (1,14), 4,634 (1,33), 4,670 (1,25), 4,687 (1,36), 4,697 (1,22), 4,711 (1,01), 4,915 (4,60), 4,919 (4,62), 4,954 (16,00), 4,958 (15,95), 4,981 (8,43), 4,987 (8,05), 5,026 (2,39), 5,353 (1,67), 5,398 (1,70), 5,496 (1,65), 5,541 (1,67), 8,091 (8,53), 8,095 (8,96), 8,115 (8,77), 8,119 (9,09), 8,469 (5,93), 8,478 (5,95).

Ejemplo 408

(5S)–2–[(5–cloro–3–fluoropiridin–2–il)metil]–5–{[(3R,4S)–3,4–difluoropirrolidin–1–il]carbonil}–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona



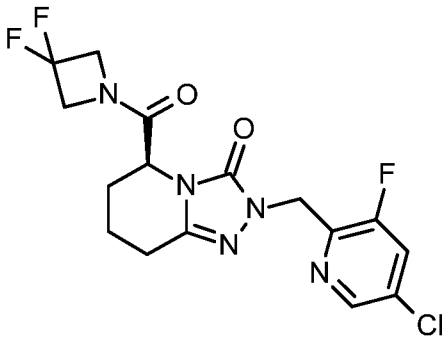
Ácido (5S)–2–[(5–cloro–3–fluoropiridin–2–il)metil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (79,3 mg, 243 µmol) se cargó inicialmente en THF (2,0 ml) y HBTU (120 mg, 316 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (130 µl, 730 µmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 min, clorhidrato de (3R,4S)–3,4–difluoropirrolidina (41,8 mg, 291 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. HBTU (120 mg, 316 µmol), clorhidrato de (3R,4S)–3,4–difluoropirrolidina (41,8 mg, 291 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (130 µl, 730 µmol) se añadieron otra vez y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 61,7 mg (61% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,25 min; MS (ESIpos): m /z = 416 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,150 (0,54), –0,008 (5,15), 0,008 (5,00), 0,146 (0,58), 1,405 (0,52), 1,650 (1,84), 1,660 (2,36), 1,675 (3,11), 1,685 (4,35), 1,697 (5,00), 1,708 (4,91), 1,911 (1,80), 1,922 (1,29), 1,939 (2,40), 1,966 (1,56), 1,979 (2,94), 1,990 (2,55), 2,003 (1,82), 2,019 (2,17), 2,028 (2,27), 2,036 (2,38), 2,044 (2,38), 2,053 (2,21), 2,063 (1,95), 2,073 (16,00), 2,088 (1,14), 2,327 (0,60), 2,366 (0,67), 2,465 (0,99), 2,567 (6,16), 2,580 (3,43), 2,598 (1,22), 2,610 (1,93), 2,623 (0,97), 2,670 (0,73), 2,690 (0,88), 2,710 (0,71), 2,885 (0,86), 3,440 (0,66), 3,450 (1,18), 3,459 (0,79), 3,475 (1,42), 3,484 (2,55), 3,494 (1,95), 3,506 (1,99), 3,516 (2,06), 3,528 (2,14), 3,538 (2,38), 3,547 (1,44), 3,560 (1,07), 3,570 (1,56), 3,580 (0,97), 3,611 (1,61), 3,625 (1,84), 3,644 (1,18), 3,658 (1,37), 3,666 (1,87), 3,681 (3,58), 3,695 (2,36), 3,714 (2,90), 3,727 (2,66), 3,744 (2,14), 3,757 (2,21), 3,778 (1,70), 3,791 (1,11), 3,827 (0,77), 3,843 (1,05), 3,862 (1,63), 3,903 (1,14), 3,925 (1,54), 3,938 (1,78), 3,953 (1,11), 3,973 (1,74), 3,987 (1,72), 4,002 (1,12), 4,016 (1,01), 4,124 (1,09), 4,139 (1,24), 4,152 (1,22), 4,166 (2,15), 4,180 (1,39), 4,194 (1,24), 4,209 (1,09), 4,764 (5,23), 4,778 (6,95), 4,788 (4,87), 4,902 (4,40), 4,941 (11,19), 4,977 (5,60), 4,981 (5,96), 4,989 (6,24), 4,993 (6,07), 5,015 (1,99), 5,020 (2,08), 5,028 (2,66), 5,032 (2,59), 5,242 (1,22), 5,251 (1,87), 5,263 (1,82), 5,273 (1,93), 5,294 (1,20), 5,308 (1,11), 5,316 (1,20), 5,328 (1,50), 5,336 (1,50), 5,348 (1,61), 5,362 (1,52), 5,374 (2,12), 5,385 (2,19), 5,396 (1,82), 5,405 (1,67), 5,410 (1,65), 5,439 (1,09), 5,446 (1,20), 5,457 (1,56), 5,470 (1,50), 5,479 (1,56), 5,492 (1,18), 5,502 (0,75), 8,090 (6,39), 8,114 (6,56), 8,478 (9,27).

Ejemplo 409

(5S)–2–[(5–cloro–3–fluoropiridin–2–il)metil]–5–[(3,3–difluoroazetidin–1–il)carbonil]–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona



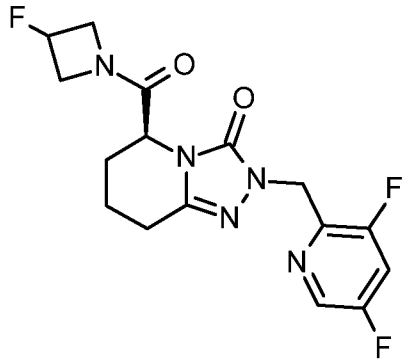
Ácido (5S)–2–[(5–cloro–3–fluoropiridin–2–il)metil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (79,3 mg, 243 µmol) se cargó inicialmente en THF (2,0 ml) y HBTU (120 mg, 316 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (130 µl, 730 µmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 min, clorhidrato de 3,3–difluoroazetidina (37,7 mg, 291 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. HBTU (120 mg, 316 µmol), clorhidrato de 3,3–difluoroazetidina (37,7 mg, 291 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (130 µl, 730 µmol) se añadieron otra vez y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 78,3 mg (80% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,19 min; MS (ESIpos): m /z = 402 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (1,72), –0,008 (16,00), 0,008 (14,28), 0,146 (1,61), 1,405 (0,77), 1,695 (5,71), 1,708 (8,45), 1,722 (7,26), 1,952 (2,97), 1,964 (4,40), 1,976 (4,04), 2,014 (1,96), 2,029 (3,27), 2,049 (4,10), 2,063 (3,03), 2,073 (6,48), 2,327 (2,14), 2,366 (1,96), 2,557 (7,26), 2,571 (9,99), 2,586 (4,88), 2,599 (1,78), 2,613 (2,68), 2,669 (2,44), 2,709 (2,02), 2,891 (0,48), 4,324 (2,97), 4,355 (4,82), 4,376 (4,76), 4,407 (2,86), 4,557 (6,72), 4,572 (10,83), 4,585 (6,42), 4,713 (3,03), 4,741 (3,45), 4,772 (1,61), 4,805 (1,61), 4,833 (3,39), 4,861 (2,91), 4,926 (3,51), 4,931 (3,39), 4,965 (14,16), 4,969 (13,86), 4,987 (14,22), 4,991 (14,28), 5,026 (3,33), 5,030 (3,39), 8,094 (9,16), 8,099 (9,52), 8,118 (9,40), 8,123 (9,64), 8,469 (12,61), 8,473 (12,97).

Ejemplo 410

(5S)–2–[(3,5–Difluoropiridin–2–il)metil]–5–[(3–fluoroazetidin–1–il)carbonil]–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona



Ácido (5S)–2–[(3,5–Difluoropiridin–2–il)metil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (34,2 mg, 90% de pureza, 99,2 µmol) se cargó inicialmente en THF (1,0 ml) y HBTU (48,9 mg, 129 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (52 µl, 300 µmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 min, clorhidrato de 3–fluoroazetidina (13,3 mg, 119 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 25,9 mg (71% de la teoría) del compuesto del título.

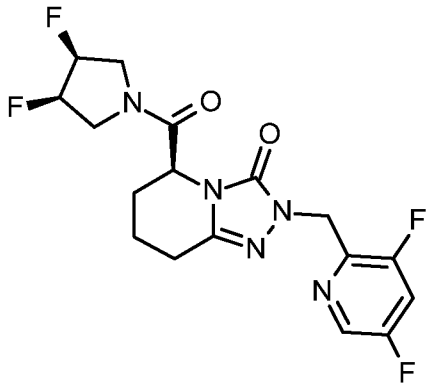
LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 0,95 min; MS (ESIpos): m /z = 368 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (2,23), 0,146 (2,23), 1,699 (11,85), 1,933 (4,77), 2,003 (4,62), 2,021 (4,46), 2,327 (4,54), 2,365 (3,85), 2,559 (12,31), 2,572 (5,54), 2,586 (2,08), 2,602 (3,00), 2,669 (4,31), 2,709 (3,31), 3,826 (1,15), 3,844 (1,69), 3,892 (1,85), 3,921 (3,15), 3,949 (3,23), 3,981 (3,15), 4,009 (2,08), 4,262 (3,46), 4,292 (2,92), 4,353 (2,69), 4,390 (2,00), 4,425 (2,08), 4,449 (2,15), 4,515 (10,92), 4,636 (1,69), 4,906 (4,54), 4,945 (16,00),

4,971 (9,31), 5,016 (2,62), 5,354 (2,08), 5,495 (2,08), 6,950 (6,23), 7,078 (6,69), 7,206 (6,31), 7,926 (4,38), 7,932 (4,69), 7,952 (8,23), 7,974 (4,69), 8,458 (9,00).

Ejemplo 411

(5S)–2–[(3,5–Difluoropiridin–2–il)metil]–5–{[(3R,4S)–3,4–difluoropirrolidin–1–il]carbonil}–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona



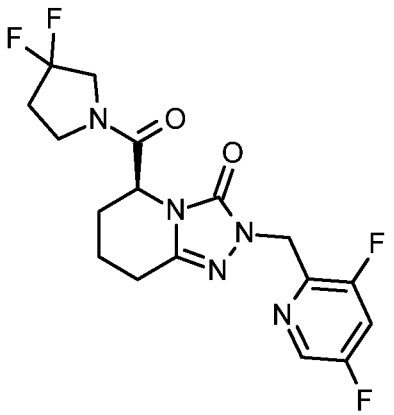
Ácido (5S)–2–[(3,5–Difluoropiridin–2–il)metil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (34,2 mg, 90% de pureza, 99,2 µmol) se cargó inicialmente en THF (1,0 ml) y HBTU (48,9 mg, 129 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (52 µl, 300 µmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 min, clorhidrato de (3R,4S)–3,4–difluoropirrolidina (17,1 mg, 119 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 19,7 mg (50% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,06 min; MS (ESIpos): m /z = 400 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (1,87), –0,008 (16,00), 0,008 (14,04), 0,146 (1,77), 1,695 (3,14), 1,707 (2,94), 1,936 (1,37), 1,977 (1,57), 2,018 (1,37), 2,035 (1,37), 2,327 (2,85), 2,366 (2,65), 2,563 (4,91), 2,609 (1,57), 2,669 (3,24), 2,710 (2,94), 3,449 (1,18), 3,483 (1,77), 3,495 (1,37), 3,505 (1,47), 3,528 (1,57), 3,538 (1,57), 3,570 (1,08), 3,610 (1,18), 3,625 (1,28), 3,644 (0,88), 3,666 (1,18), 3,681 (2,26), 3,695 (1,77), 3,714 (1,77), 3,727 (1,67), 3,745 (1,47), 3,756 (1,37), 3,778 (1,18), 3,845 (1,87), 3,926 (0,98), 3,938 (1,08), 3,973 (1,08), 3,988 (1,08), 4,168 (1,47), 4,182 (0,88), 4,195 (0,79), 4,762 (3,04), 4,777 (3,93), 4,787 (2,75), 4,893 (2,45), 4,932 (5,99), 4,968 (3,14), 4,980 (3,34), 5,020 (1,47), 5,274 (1,18), 5,348 (0,98), 5,374 (1,37), 5,457 (0,98), 7,928 (1,67), 7,950 (3,14), 7,973 (1,57), 8,465 (5,60).

Ejemplo 412

(5S)–2–[(3,5–Difluoropiridin–2–il)metil]–5–[(3,3–difluoropirrolidin–1–il)carbonil]–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona



Ácido (5S)–2–[(3,5–Difluoropiridin–2–il)metil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (34,2 mg, 90% de pureza, 99,2 µmol) se cargó inicialmente en THF (1,0 ml) y HBTU (48,9 mg, 129 µmol) y N,N–

diisopropiletilamina (52 µl, 300 µmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 min, clorhidrato de 3,3–difluoropirrolidina (17,1 mg, 119 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 19,9 mg (50% de la teoría) del compuesto del título.

Rotación específica: –19,10 (589 nm, 0,5200 g/100 cm^3 cloroformo)

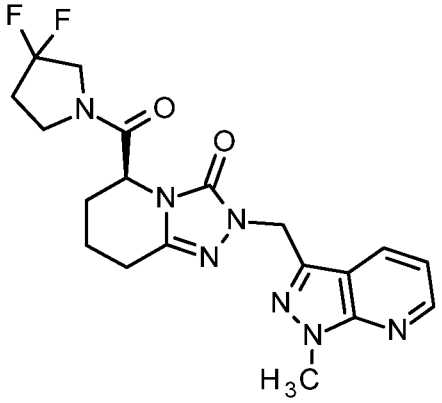
HPLC quiral analítica: R_t = 3,77 min, e.e. = 98,5% [columna: Daicel Chiralpak® AZ–3 3 im, 50 x 4,6 mm; eluyente: i–hexano/i–propanol 50:50; tasa de flujo: 1 ml/min; detección UV: 220 nm].

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,14 min; MS (ESIpos): m /z = 400 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (1,80), 0,008 (16,00), 0,146 (1,69), 1,693 (3,83), 1,957 (2,03), 2,086 (3,61), 2,328 (3,27), 2,366 (4,06), 2,566 (6,20), 2,670 (3,27), 2,710 (3,49), 3,530 (2,25), 3,550 (3,27), 3,666 (1,69), 3,700 (1,92), 3,734 (1,69), 3,765 (2,37), 3,800 (2,48), 3,845 (1,46), 3,890 (0,90), 3,907 (1,92), 3,933 (1,46), 3,991 (1,24), 4,033 (1,13), 4,168 (1,24), 4,198 (1,13), 4,739 (2,37), 4,749 (1,58), 4,819 (2,14), 4,895 (2,59), 4,933 (6,42), 4,978 (6,31), 5,015 (2,48), 7,925 (2,37), 7,930 (2,37), 7,949 (3,72), 7,972 (2,25), 7,978 (2,25), 8,463 (7,89), 8,469 (7,66).

Ejemplo 413

(5S)–5–[(3,3–Difluoropirrolidin–1–il)carbonil]–2–[(1–metil–1H–pirazolo[3,4–b]piridin–3–il)metil]–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona



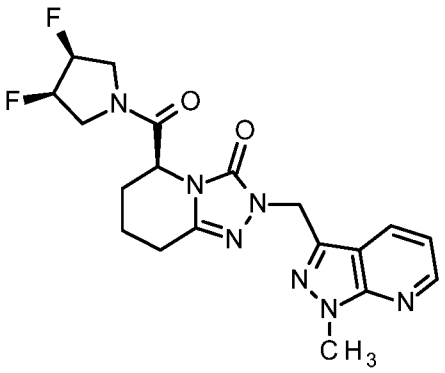
Ácido (5S)–2–[(1–Metil–1H–pirazolo[3,4–b]piridin–3–il)metil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (38,0 mg, 116 µmol) se cargó inicialmente en THF (2,0 ml) y HBTU (57,1 mg, 150 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (60 µl, 350 µmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 min, clorhidrato de 3,3–difluoropirrolidina (19,9 mg, 139 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. HBTU (57,1 mg, 150 µmol) y clorhidrato de 3,3–difluoropirrolidina (19,9 mg, 139 µmol) se añadieron otra vez. Después de agitar durante 6 horas, N,N–diisopropiletilamina (60 µl, 350 µmol) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 38,9 mg (93% de pureza, 75% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,61 min; MS (ESIpos): m /z = 418 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (0,81), –0,008 (6,99), 0,008 (5,93), 0,146 (0,77), 1,160 (3,00), 1,178 (6,33), 1,196 (3,08), 1,405 (1,06), 1,686 (0,59), 1,983 (0,62), 2,327 (1,35), 2,366 (1,50), 2,523 (4,58), 2,670 (1,32), 2,710 (1,43), 3,064 (0,51), 3,083 (1,72), 3,095 (1,76), 3,101 (1,68), 3,113 (1,65), 3,131 (0,51), 3,549 (0,84), 3,567 (0,99), 3,670 (0,48), 3,703 (0,55), 3,783 (0,81), 3,807 (0,55), 3,928 (0,51), 4,027 (16,00), 4,767 (0,66), 4,828 (0,48), 4,836 (0,55), 5,111 (7,91), 7,186 (1,61), 7,197 (1,68), 7,206 (1,79), 7,217 (1,76), 8,151 (1,50), 8,170 (1,46), 8,544 (1,72), 8,548 (1,76), 8,555 (1,83), 8,559 (1,68).

Ejemplo 414

(5S)–5–{[(3R,4S)–3,4–Difluoropirrolidin–1–il]carbonil}–2–[(1–metil–1H–pirazolo[3,4–b]piridin–3–il)metil]–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona



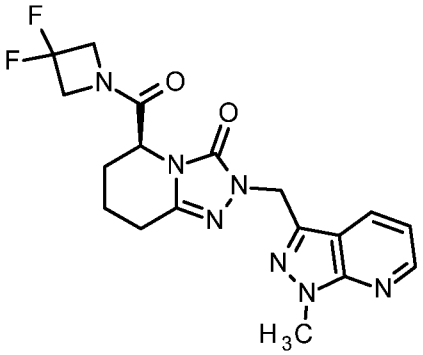
Ácido (5S)–2–[(1–Metil–1H–pirazolo[3,4–b]piridin–3–il)metil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (38,0 mg, 116 µmol) se cargó inicialmente en THF (2,0 ml) y HBTU (57,1 mg, 150 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (60 µl, 350 µmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 min, clorhidrato de (3R,4S)–3,4–difluoropirrolidina (19,9 mg, 139 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. HBTU (57,1 mg, 150 µmol) y clorhidrato de 3,3–difluoropirrolidina (19,9 mg, 139 µmol) se añadieron otra vez. Después de agitar durante 6 horas, N,N–diisopropiletilamina (60 µl, 350 µmol) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 33,6 mg (70% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,58 min; MS (ESIpos): m /z = 418 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (1,77), –0,008 (16,00), 0,008 (9,91), 0,146 (1,20), 1,699 (0,68), 1,989 (0,80), 2,327 (3,59), 2,366 (4,10), 2,523 (14,98), 2,670 (2,39), 2,710 (1,88), 3,545 (0,74), 3,700 (0,80), 3,928 (0,74), 4,028 (13,27), 4,185 (0,57), 4,798 (1,37), 5,111 (6,78), 5,289 (0,51), 7,182 (1,02), 7,188 (1,20), 7,193 (1,08), 7,199 (1,37), 7,208 (1,37), 7,213 (1,08), 7,219 (1,14), 8,147 (1,08), 8,153 (1,20), 8,167 (1,08), 8,173 (1,14), 8,548 (1,94), 8,555 (1,99), 8,559 (1,94).

Ejemplo 415

(5S)–5–[(3,3–Difluoroazetidin–1–il)carbonil]–2–[(1–metil–1H–pirazolo[3,4–b]piridin–3–il)metil]–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona



Ácido (5S)–2–[(1–Metil–1H–pirazolo[3,4–b]piridin–3–il)metil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (38,0 mg, 116 µmol) se cargó inicialmente en THF (2,0 ml) y HBTU (57,1 mg, 150 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (60 µl, 350 µmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 min, clorhidrato de 3,3–difluoroazetidina (18,0 mg, 139 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 11,8 mg (25% de la teoría) del compuesto del título.

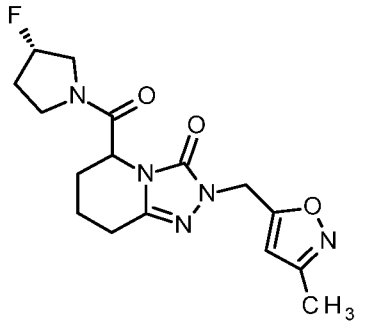
LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,05 min; MS (ESIpos): m /z = 404 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (0,90), 0,008 (6,58), 0,146 (0,85), 1,689 (1,45), 1,968 (0,80), 2,033 (0,65), 2,366 (1,55), 2,523 (4,93), 2,559 (2,04), 2,602 (0,45), 2,710 (1,50), 4,026 (16,00), 4,368 (0,80), 4,395 (0,75), 4,595 (1,00), 4,609 (1,50), 4,621 (1,05), 4,717 (0,50), 4,744 (0,55), 4,861 (0,60), 5,122 (7,13), 7,191 (1,60), 7,202

(1,74), 7,211 (1,69), 7,222 (1,64), 8,153 (1,74), 8,157 (1,79), 8,173 (1,74), 8,177 (1,60), 8,545 (1,79), 8,549 (1,79), 8,556 (1,74), 8,560 (1,64).

Ejemplo 416

(5RS)–5–{[(3S)–3–Fluoropirrolidin–1–il]carbonil}–2–[(3–metil–1,2–oxazol–5–il)metil]–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (racemato)



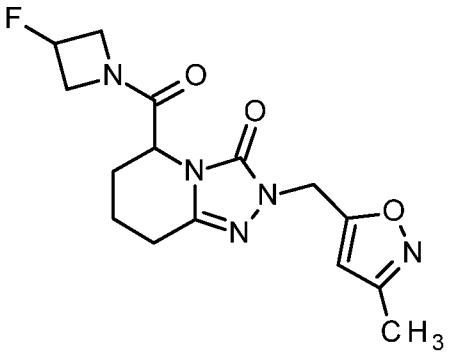
Ácido (5RS)–2–[(3–Metil–1,2–oxazol–5–il)metil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (racemato) (60,0 mg, 216 µmol) se cargó inicialmente en THF (3,0 ml) a temperatura ambiente. Posteriormente, HBTU (123 mg, 323 µmol) y trietilamina (90 µl, 650 µmol) se añadieron. Después de agitar durante 15 min, (3S)–3–fluoropirrolidina (28,8 mg, 323 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. La mezcla de reacción se mezcló con agua y acetato de etilo. La fase orgánica se removió y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_18, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 24,3 mg (32% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 0,88 min; MS (ESIpos): m /z = 350 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,008 (1,93), 0,008 (1,11), 1,721 (0,98), 1,733 (1,10), 1,988 (1,00), 2,040 (0,46), 2,073 (1,80), 2,104 (0,82), 2,136 (0,64), 2,203 (16,00), 2,238 (0,46), 2,268 (0,50), 2,300 (0,64), 2,303 (0,68), 2,327 (0,41), 2,523 (1,89), 2,571 (1,07), 2,595 (1,09), 2,608 (1,43), 2,620 (0,83), 2,650 (0,49), 2,665 (0,50), 2,669 (0,49), 3,345 (0,40), 3,357 (0,54), 3,501 (0,52), 3,508 (0,55), 3,522 (0,69), 3,550 (0,56), 3,569 (0,49), 3,595 (0,91), 3,632 (0,66), 3,653 (0,72), 3,677 (0,52), 3,743 (0,66), 3,775 (0,51), 3,783 (0,46), 3,854 (0,61), 3,940 (0,52), 4,739 (0,43), 4,745 (0,46), 4,812 (0,49), 4,845 (0,42), 4,851 (0,45), 4,946 (5,75), 5,259 (0,41), 5,389 (0,47), 6,226 (2,65).

Ejemplo 417

(5RS)–5–[(3–Fluoroazetidin–1–il)carbonil]–2–[(3–metil–1,2–oxazol–5–il)metil]–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (racemato)



Ácido (5RS)–2–[(3–Metil–1,2–oxazol–5–il)metil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (racemato) (60,0 mg, 216 µmol) se cargó inicialmente en THF (3,0 ml) a temperatura ambiente. Posteriormente, HBTU (123 mg, 323 µmol) y trietilamina (90 µl, 650 µmol) se añadieron. Después de agitar durante 15 min, clorhidrato de 3–fluoroazetidina (36,1 mg, 323 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. La mezcla de reacción se mezcló con agua y acetato de etilo. La fase orgánica se removió y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. El

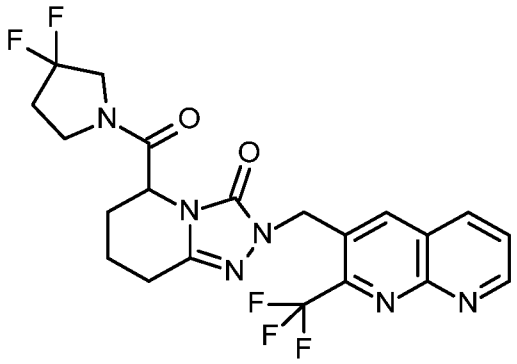
residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 19,2 mg (27% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 0,83 min; MS (ESIpos): m /z = 336 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,714 (1,68), 1,949 (0,76), 2,029 (0,69), 2,072 (0,96), 2,201 (16,00), 2,293 (1,37), 2,585 (1,67), 2,598 (2,00), 2,612 (1,02), 2,639 (0,61), 2,670 (0,45), 3,928 (0,55), 3,954 (0,54), 3,988 (0,53), 4,269 (0,58), 4,300 (0,50), 4,364 (0,45), 4,528 (1,44), 4,541 (2,10), 4,554 (1,49), 4,950 (5,39), 6,234 (3,50), 6,924 (0,44).

Ejemplo 418

(5S)–5–[(3,3–Difluoropirrolidin–1–il)carbonil]–2–{[2–(trifluorometil)–1,8–naftiridin–3–il]metil}–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona



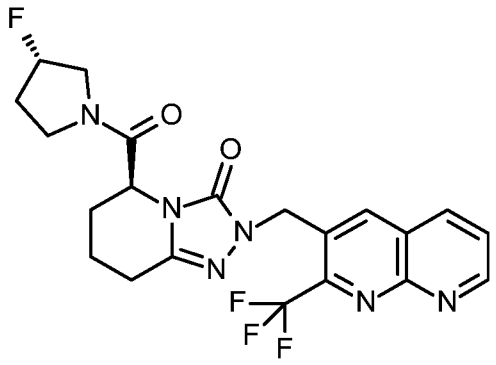
Ácido (5S)–3–Oxo–2–{[2–(trifluorometil)–1,8–naftiridin–3–il]metil}–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (50,0 mg, 127 µmol) se cargó inicialmente en THF (3,0 ml) y HBTU (62,7 mg, 165 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (66 µl, 380 µmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 min, clorhidrato de 3,3–difluoropirrolidina (21,9 mg, 153 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 23,1 mg (38% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,28 min; MS (ESIpos): m /z = 483 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (1,63), –0,008 (16,00), 0,008 (12,96), 0,146 (1,63), 1,690 (1,01), 1,783 (1,30), 2,060 (1,95), 2,073 (2,17), 2,092 (2,06), 2,327 (1,23), 2,366 (1,27), 2,445 (1,16), 2,523 (4,45), 2,564 (2,39), 2,584 (2,79), 2,599 (2,57), 2,612 (1,92), 2,625 (1,41), 2,639 (1,48), 2,650 (2,46), 2,664 (1,88), 2,690 (1,09), 2,709 (1,23), 3,578 (1,85), 3,597 (3,00), 3,616 (1,48), 3,722 (1,16), 3,756 (1,34), 3,790 (0,76), 3,813 (2,28), 3,839 (1,52), 3,913 (0,58), 3,931 (1,30), 3,957 (0,87), 3,993 (0,43), 4,020 (0,76), 4,064 (0,69), 4,092 (0,47), 4,174 (0,47), 4,202 (0,76), 4,230 (0,80), 4,855 (1,05), 4,868 (1,70), 4,877 (1,01), 4,922 (1,12), 4,937 (1,67), 4,946 (1,01), 5,218 (10,28), 7,815 (2,68), 7,825 (2,79), 7,835 (2,75), 7,846 (2,79), 8,377 (4,16), 8,385 (4,02), 8,560 (3,40), 8,564 (3,44), 8,580 (3,29), 8,585 (3,11), 9,242 (3,73), 9,247 (3,95), 9,252 (3,87), 9,257 (3,55).

Ejemplo 419

(5S)–5–{[(3S)–3–Fluoropirrolidin–1–il]carbonil}–2–{[2–(trifluorometil)–1,8–naftiridin–3–il]metil}–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona



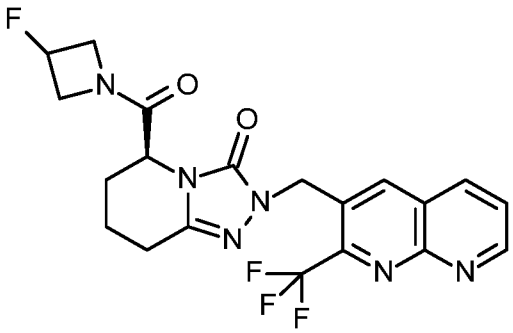
Ácido (5S)–3–Oxo–2–{[2–(trifluorometil)–1,8–naftiridin–3–il]metil}–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (50,0 mg, 127 µmol) se cargó inicialmente en THF (3,0 ml) y HBTU (62,7 mg, 165 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (66 µl, 380 µmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 min, clorhidrato de (3S)–3–fluoropirrolidina (1:1) (19,2 mg, 153 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 36,2 mg (61% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,14 min; MS (ESIpos): m /z = 465 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (1,73), –0,008 (16,00), 0,008 (12,57), 0,146 (1,73), 1,782 (0,41), 2,109 (0,72), 2,323 (0,90), 2,327 (1,17), 2,366 (1,13), 2,518 (4,56), 2,523 (3,76), 2,581 (0,45), 2,669 (1,51), 2,710 (1,24), 3,453 (11,33), 3,669 (0,72), 3,780 (0,53), 3,880 (0,53), 4,849 (0,49), 5,217 (2,30), 7,817 (0,90), 7,827 (0,90), 7,838 (0,87), 7,848 (0,90), 8,368 (1,69), 8,570 (0,79), 8,590 (0,72), 9,242 (0,87), 9,246 (0,90), 9,252 (0,87), 9,257 (0,79).

Ejemplo 420

(5S)–5–[(3–Fluoroazetidin–1–il)carbonil]–2–{[2–(trifluorometil)–1,8–naftiridin–3–il]metil}–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona



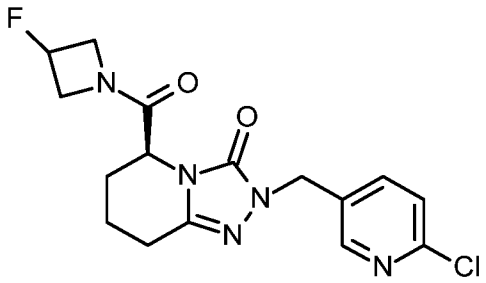
Ácido (5S)–3–Oxo–2–{[2–(trifluorometil)–1,8–naftiridin–3–il]metil}–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (50,0 mg, 127 µmol) se cargó inicialmente en THF (3,0 ml) y HBTU (62,7 mg, 165 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (66 µl, 380 µmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 min, clorhidrato de 3–fluoroazetidina (17,0 mg, 153 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 20,0 mg (35% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,09 min; MS (ESIpos): m /z = 451 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (1,80), –0,008 (16,00), 0,008 (14,79), 0,146 (1,84), 1,759 (1,34), 2,045 (1,72), 2,328 (1,59), 2,366 (1,55), 2,639 (2,64), 2,651 (1,51), 2,669 (2,14), 2,710 (1,51), 3,976 (0,96), 4,280 (0,88), 4,640 (2,26), 4,654 (3,35), 4,665 (2,18), 5,217 (8,00), 5,406 (0,63), 5,549 (0,63), 7,814 (3,18), 7,824 (3,18), 7,835 (3,35), 7,845 (3,31), 8,384 (3,77), 8,558 (2,35), 8,579 (2,30), 9,241 (3,39), 9,246 (3,64), 9,252 (3,73), 9,257 (3,35).

Ejemplo 421

(5S)–2–[(6–cloropiridin–3–il)metil]–5–[(3–fluoroazetidin–1–il)carbonil]–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona



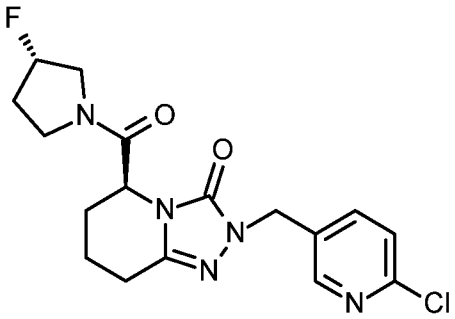
Ácido (5S)–2–[(6–cloropiridin–3–il)metil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (50,0 mg, 162 µmol) se cargó inicialmente en THF (3,0 ml) y HBTU (79,8 mg, 211 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (85 µl, 490 µmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 min, clorhidrato de 3–fluoroazetidina (21,7 mg, 194 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 21,0 mg (35% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 0,99 min; MS (ESIpos): m /z = 366 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (0,64), –0,008 (6,53), 0,008 (4,72), 0,146 (0,64), 1,648 (1,11), 1,662 (1,43), 1,672 (2,04), 1,696 (3,22), 1,707 (3,33), 1,719 (3,12), 1,956 (2,12), 1,966 (1,95), 2,002 (1,74), 2,012 (1,71), 2,023 (1,87), 2,327 (0,49), 2,523 (1,99), 2,576 (3,91), 2,590 (5,43), 2,604 (2,71), 2,619 (1,02), 2,632 (1,76), 2,646 (0,72), 2,670 (0,52), 3,897 (0,69), 3,926 (1,46), 3,957 (1,54), 3,989 (1,43), 4,020 (0,85), 4,154 (0,63), 4,169 (0,72), 4,185 (0,58), 4,208 (0,80), 4,223 (1,29), 4,238 (1,27), 4,253 (1,21), 4,270 (1,58), 4,291 (1,46), 4,322 (1,18), 4,360 (1,07), 4,394 (0,93), 4,429 (0,66), 4,456 (0,89), 4,503 (0,67), 4,518 (0,83), 4,538 (3,62), 4,551 (5,54), 4,564 (3,58), 4,598 (0,52), 4,632 (0,61), 4,646 (0,69), 4,659 (0,63), 4,684 (0,69), 4,700 (0,72), 4,724 (0,53), 4,883 (16,00), 5,351 (0,91), 5,406 (0,93), 5,494 (0,89), 5,541 (0,77), 5,548 (0,89), 6,515 (0,69), 7,503 (5,54), 7,523 (6,98), 7,694 (4,39), 7,714 (3,70), 8,305 (5,65).

Ejemplo 422

(5S)–2–[(6–cloropiridin–3–il)metil]–5–{[(3S)–3–fluoropirrolidin–1–il]carbonil}–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona



Ácido (5S)–2–[(6–cloropiridin–3–il)metil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (50,0 mg, 162 µmol) se cargó inicialmente en THF (3,0 ml) y HBTU (79,8 mg, 211 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (85 µl, 490 µmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 min, clorhidrato de (3S)–3–fluoropirrolidina (24,4 mg, 194 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 32,1 mg (52% de la teoría) del compuesto del título.

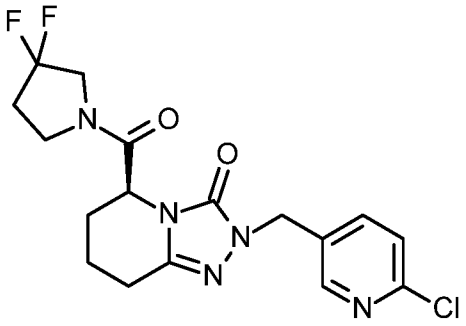
LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,05 min; MS (ESIpos): m /z = 380 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 0,008 (1,05), 1,720 (2,57), 1,727 (2,64), 1,870 (0,64), 1,894 (0,61), 1,904 (0,81), 1,968 (0,58), 1,993 (1,05), 2,020 (1,59), 2,042 (1,32), 2,058 (1,52), 2,074 (1,86), 2,085 (2,16), 2,094 (2,00), 2,101 (2,00), 2,121 (1,39), 2,135 (1,42), 2,217 (0,95), 2,237 (0,88), 2,266 (1,15), 2,519 (3,96), 2,524 (4,19), 2,563 (1,96), 2,578 (1,66), 2,602 (2,47), 2,646 (0,91), 2,670 (0,41), 3,344 (1,01), 3,357 (0,85), 3,365 (0,81), 3,393 (0,81),

3,401 (0,78), 3,454 (0,64), 3,464 (0,64), 3,490 (0,85), 3,499 (0,74), 3,606 (0,74), 3,632 (2,77), 3,649 (2,27), 3,655 (2,06), 3,675 (1,76), 3,697 (1,22), 3,721 (1,32), 3,740 (2,10), 3,764 (1,69), 3,783 (1,22), 3,850 (2,40), 4,678 (1,32), 4,687 (1,52), 4,694 (1,56), 4,703 (1,25), 4,736 (1,69), 4,745 (1,83), 4,751 (1,89), 4,760 (1,35), 4,880 (16,00), 5,257 (1,18), 5,380 (1,52), 5,388 (1,49), 5,509 (0,88), 7,504 (4,87), 7,524 (5,92), 7,683 (2,23), 7,690 (3,92), 7,696 (2,44), 7,704 (1,83), 7,710 (3,11), 7,717 (1,76), 8,296 (4,06), 8,302 (3,55).

Ejemplo 423

(5S)–2–[(6–cloropiridin–3–il)metil]–5–[(3,3–difluoropirrolidin–1–il)carbonil]–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona



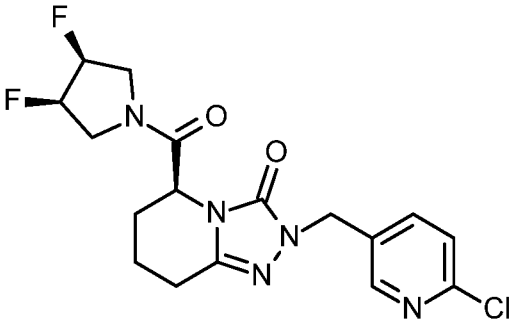
Ácido (5S)–2–[(6–cloropiridin–3–il)metil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (50,0 mg, 162 µmol) se cargó inicialmente en THF (3,0 ml) y HBTU (79,8 mg, 211 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (85 µl, 490 µmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 min, clorhidrato de 3,3–difluoropirrolidina (27,9 mg, 194 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 32,2 mg (50% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,66 min; MS (ESIpos): m /z = 398 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (0,50), –0,008 (4,74), 0,008 (4,04), 0,146 (0,47), 1,660 (1,02), 1,727 (1,22), 1,996 (1,41), 2,007 (1,46), 2,043 (1,07), 2,050 (1,07), 2,059 (0,97), 2,073 (7,86), 2,328 (0,72), 2,366 (0,64), 2,380 (0,87), 2,409 (1,04), 2,424 (0,99), 2,451 (0,82), 2,560 (2,51), 2,569 (3,00), 2,585 (2,75), 2,602 (2,68), 2,645 (0,77), 2,670 (0,69), 2,710 (0,47), 3,529 (1,07), 3,535 (1,14), 3,546 (1,74), 3,556 (1,89), 3,565 (1,12), 3,575 (0,99), 3,665 (1,14), 3,699 (1,29), 3,742 (0,62), 3,776 (1,54), 3,807 (2,41), 3,825 (0,60), 3,886 (0,57), 3,906 (1,24), 3,931 (0,87), 3,951 (0,45), 3,990 (0,79), 4,018 (0,52), 4,034 (0,72), 4,061 (0,42), 4,144 (0,47), 4,175 (0,72), 4,200 (0,72), 4,749 (1,07), 4,764 (1,44), 4,773 (1,04), 4,821 (1,12), 4,836 (1,46), 4,845 (1,19), 4,884 (16,00), 7,505 (4,99), 7,525 (6,28), 7,686 (3,32), 7,692 (3,40), 7,707 (2,70), 7,713 (2,73), 8,296 (4,94), 8,302 (4,79).

Ejemplo 424

(5S)–2–[(6–cloropiridin–3–il)metil]–5–{[(3R,4S)–3,4–difluoropirrolidin–1–il]carbonil}–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona



Ácido (5S)–2–[(6–cloropiridin–3–il)metil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (70,0 mg, 227 µmol) se cargó inicialmente en THF (4,0 ml) y HBTU (112 mg, 295 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (120 µl, 680 µmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 min, clorhidrato de (3R,4S)–3,4–difluoropirrolidina (39,1 mg, 272 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex

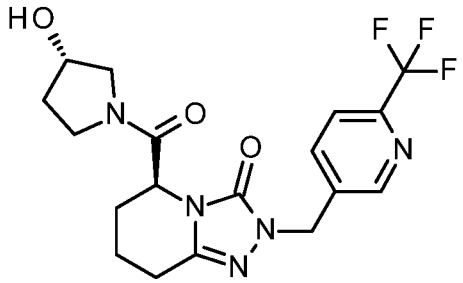
C_18, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 66,6 mg (74% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,10 min; MS (ESIpos): m /z = 398 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (1,29), –0,008 (12,08), 0,008 (10,65), 0,146 (1,38), 1,656 (1,21), 1,729 (1,51), 1,968 (1,25), 2,013 (1,73), 2,073 (3,54), 2,327 (1,60), 2,366 (1,12), 2,563 (2,59), 2,588 (2,33), 2,601 (2,93), 2,644 (1,08), 2,669 (1,73), 2,710 (1,25), 3,532 (1,25), 3,577 (0,82), 3,626 (0,99), 3,683 (1,51), 3,700 (1,51), 3,731 (1,29), 3,752 (1,21), 3,866 (0,78), 3,937 (0,95), 3,973 (0,86), 3,988 (0,91), 4,170 (0,91), 4,797 (3,19), 4,884 (16,00), 5,274 (0,95), 5,349 (0,91), 5,389 (1,16), 7,506 (4,27), 7,526 (5,13), 7,680 (1,94), 7,688 (3,15), 7,695 (2,42), 7,709 (2,59), 7,716 (1,90), 8,297 (5,65).

Ejemplo 425

(5S)–5–{[(3S)–3–Hidroxipirrolidin–1–il]carbonil}–2–{[6–(trifluorometil)piridin–3–il]metil}–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona



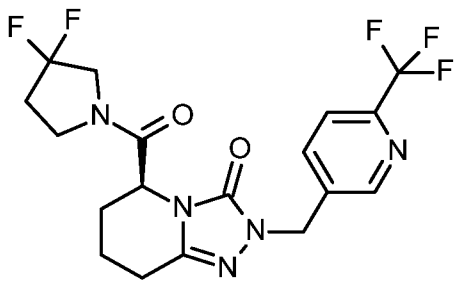
Ácido (5S)–3–Oxo–2–{[6–(trifluorometil)piridin–3–il]metil}–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (60,0 mg, 175 µmol) se cargó inicialmente en THF (2,0 ml) y HATU (86,6 mg, 228 µmol) y trietilamina (73 µl, 530 µmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 min, clorhidrato de (3S)–pirrolidin–3–ol (26,0 mg, 210 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_18, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Procedimiento 10). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 1,00 mg (92% de pureza, 1% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 0,99 min; MS (ESIpos): m /z = 412 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,008 (0,69), 0,008 (0,58), 1,637 (0,77), 1,644 (0,75), 1,650 (0,83), 1,663 (1,03), 1,677 (0,98), 1,689 (0,86), 1,736 (2,05), 1,751 (1,94), 1,774 (1,47), 1,783 (1,06), 1,828 (0,46), 1,840 (0,61), 1,851 (1,28), 1,862 (1,57), 1,873 (1,33), 1,883 (1,65), 1,894 (1,33), 1,905 (0,93), 1,939 (0,53), 1,973 (1,71), 1,985 (1,87), 1,997 (2,24), 2,007 (2,18), 2,019 (2,06), 2,029 (1,92), 2,036 (1,50), 2,045 (1,31), 2,057 (1,10), 2,065 (1,19), 2,073 (1,20), 2,523 (1,16), 2,561 (1,75), 2,575 (1,29), 2,597 (1,55), 2,608 (2,72), 2,619 (1,46), 2,638 (0,72), 2,650 (1,08), 2,661 (0,60), 3,204 (0,72), 3,236 (1,03), 3,343 (1,75), 3,369 (1,82), 3,379 (2,23), 3,397 (1,40), 3,419 (0,57), 3,434 (0,59), 3,443 (0,61), 3,457 (1,07), 3,464 (1,17), 3,473 (0,55), 3,485 (1,17), 3,550 (0,84), 3,567 (1,42), 3,573 (1,63), 3,589 (1,08), 3,599 (0,79), 3,640 (0,94), 3,651 (1,41), 3,667 (0,92), 3,678 (1,09), 3,756 (0,58), 4,270 (1,41), 4,363 (1,43), 4,696 (0,83), 4,705 (0,97), 4,712 (1,06), 4,720 (0,84), 4,739 (1,24), 4,752 (1,60), 4,761 (1,16), 4,806 (0,64), 4,815 (0,73), 4,821 (0,85), 4,830 (0,66), 4,964 (2,61), 5,005 (10,49), 5,078 (2,55), 5,087 (2,46), 7,909 (16,00), 8,640 (4,92).

Ejemplo 426

(5S)–5–[(3,3–Difluoropirrolidin–1–il)carbonil]–2–{[6–(trifluorometil)piridin–3–il]metil}–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona



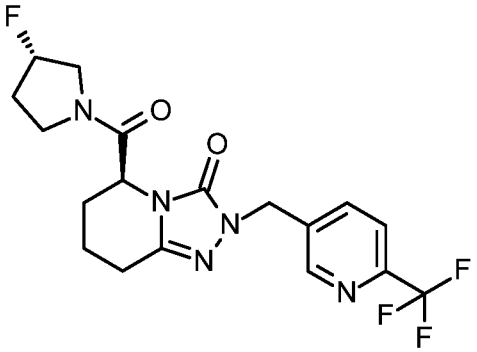
Ácido (5S)–3–Oxo–2–{[6–(trifluorometil)piridin–3–il]metil}–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (100 mg, 85% de pureza, 248 µmol) se cargó inicialmente en THF (2,0 ml) y HBTU (122 mg, 323 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (130 µl, 750 µmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 min, clorhidrato de 3,3–difluoropirrolidina (42,8 mg, 298 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. HBTU (122 mg, 323 µmol) y clorhidrato de 3,3–difluoropirrolidina (42,8 mg, 298 µmol) se añadieron otra vez. Después de agitar a temperatura ambiente durante 48 horas, N,N–diisopropiletilamina (130 µl, 750 µmol) se añadió y la mezcla se agitó durante la noche. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 79,6 mg (72% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 1,01 min; MS (ESIpos): m /z = 432 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,150 (0,48), –0,008 (6,41), 0,008 (3,51), 0,146 (0,45), 1,375 (0,48), 1,405 (1,49), 1,663 (1,24), 1,673 (1,15), 1,736 (1,52), 1,753 (1,60), 1,879 (0,96), 1,973 (1,38), 2,008 (1,88), 2,018 (1,83), 2,033 (1,72), 2,043 (1,49), 2,051 (1,35), 2,059 (1,24), 2,073 (1,86), 2,087 (0,90), 2,327 (0,59), 2,366 (0,93), 2,382 (1,12), 2,410 (1,77), 2,430 (2,33), 2,524 (3,77), 2,569 (3,63), 2,579 (2,76), 2,593 (2,87), 2,610 (3,09), 2,623 (1,63), 2,641 (0,70), 2,653 (1,01), 2,665 (0,96), 2,710 (0,53), 3,534 (1,38), 3,541 (1,55), 3,551 (2,11), 3,561 (2,17), 3,570 (1,29), 3,580 (1,07), 3,637 (0,45), 3,670 (1,32), 3,704 (1,52), 3,738 (0,79), 3,747 (0,93), 3,782 (1,97), 3,813 (2,59), 3,830 (0,70), 3,847 (0,42), 3,891 (0,76), 3,910 (1,49), 3,928 (0,84), 3,936 (1,04), 3,954 (0,53), 3,965 (0,51), 3,994 (0,93), 4,009 (0,51), 4,023 (0,70), 4,038 (0,84), 4,065 (0,51), 4,149 (0,59), 4,180 (0,84), 4,205 (0,87), 4,767 (1,35), 4,781 (1,69), 4,791 (1,21), 4,837 (1,32), 4,847 (1,52), 4,853 (1,63), 4,862 (1,15), 4,970 (0,56), 5,011 (14,23), 7,909 (16,00), 7,912 (15,38), 8,641 (5,34).

Ejemplo 427

(5S)–5–{[(3S)–3–Fluoropirrolidin–1–il]carbonil}–2–{[6–(trifluorometil)piridin–3–il]metil}–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona



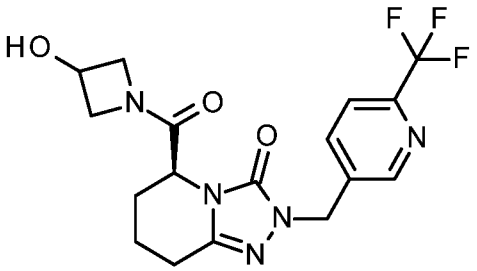
Ácido (5S)–3–Oxo–2–{[6–(trifluorometil)piridin–3–il]metil}–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (1000 mg, 2,92 mmol) se cargó inicialmente en THF (18 ml) a temperatura ambiente. Posteriormente, HBTU (1,44 g, 3,80 mmol) y N,N–diisopropiletilamina (1,5 ml, 8,8 mmol) se añadieron. Después de agitar durante 15 min, clorhidrato de (3S)–3–fluoropirrolidina (404 mg, 3,21 mmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. N,N–Diisopropiletilamina (1,5 ml, 8,8 mmol) se añadió otra vez y la mezcla se agitó otra vez a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se mezcló con agua y acetato de etilo. La fase orgánica se removió y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 797 mg (66% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,23 min; MS (ESIpos): m /z = 414 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,008 (1,38), 0,008 (1,26), 1,701 (1,17), 1,712 (1,38), 1,726 (2,00), 1,736 (2,23), 1,883 (0,48), 1,906 (0,51), 1,923 (0,69), 1,997 (0,78), 2,005 (0,71), 2,022 (0,83), 2,032 (1,29), 2,053 (1,08), 2,073 (2,09), 2,088 (1,68), 2,104 (2,05), 2,124 (1,15), 2,139 (1,40), 2,173 (0,41), 2,221 (0,76), 2,243 (0,69), 2,256 (0,74), 2,270 (1,03), 2,327 (0,53), 2,366 (0,55), 2,519 (2,48), 2,523 (2,09), 2,562 (1,54), 2,566 (1,52), 2,572 (1,59), 2,588 (1,33), 2,614 (2,30), 2,657 (0,90), 2,670 (0,87), 2,710 (0,53), 3,275 (0,69), 3,350 (0,62), 3,362 (0,60), 3,371 (0,64), 3,398 (0,74), 3,407 (0,74), 3,459 (0,55), 3,468 (0,57), 3,495 (0,78), 3,504 (0,74), 3,610 (0,51), 3,637 (2,16), 3,654 (1,86), 3,661 (1,86), 3,681 (1,54), 3,703 (0,97), 3,727 (1,06), 3,746 (1,89), 3,769 (1,36), 3,775 (1,40), 3,789 (1,15), 3,857 (2,28), 4,694 (1,10), 4,703 (1,33), 4,710 (1,38), 4,719 (1,10), 4,752 (1,43), 4,761 (1,56), 4,767 (1,82), 4,776 (1,36), 5,008 (14,51), 5,260 (1,13), 5,383 (1,33), 5,391 (1,40), 5,511 (0,78), 7,911 (16,00), 7,914 (10,30), 8,642 (4,76).

Ejemplo 428

(5S)–5–[(3–Hidroxiazetidin–1–il)carbonil]–2–{[6–(trifluorometil)piridin–3–il]metil}–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona



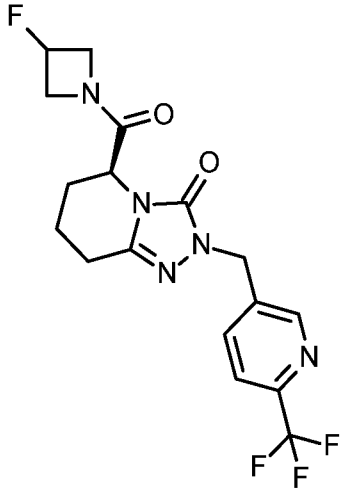
Ácido (5S)–3–Oxo–2–{[6–(trifluorometil)piridin–3–il]metil}–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (65,0 mg, 190 µmol) se cargó inicialmente en THF a temperatura ambiente. Posteriormente, HATU (93,9 mg, 247 µmol) y trietilamina (79 µl, 570 µmol) se añadieron. Después de agitar durante 15 min, clorhidrato de azetidin–3–ol (25,0 mg, 228 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se mezcló con agua y acetato de etilo. La fase orgánica se removió y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex $C_1$8, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Procedimiento 10). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvo 1,00 mg (1% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 0,98 min; MS (ESIpos): m /z = 398 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (2,09), –0,008 (15,61), 0,008 (16,00), 0,146 (2,16), 2,327 (4,71), 2,366 (2,16), 2,669 (4,41), 2,709 (2,40), 4,534 (2,09), 5,010 (4,48), 5,803 (1,93), 7,908 (5,87), 8,644 (3,25).

Ejemplo 429

(5S)–5–[(3–Fluoroazetidin–1–il)carbonil]–2–{[6–(trifluorometil)piridin–3–il]metil}–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona



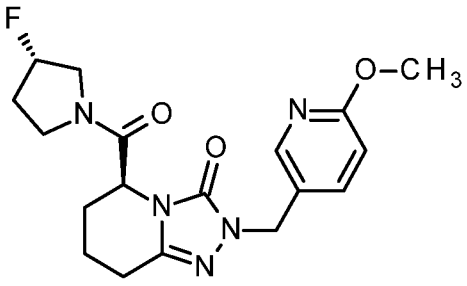
Ácido (5S)–3–Oxo–2–{[6–(trifluorometil)piridin–3–il]metil}–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (100 mg, 292 µmol) se cargó inicialmente en THF (2,0 ml) y HBTU (144 mg, 380 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (150 µl, 880 µmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 min, clorhidrato de 3–fluoroazetidina (39,1 mg, 351 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 74,0 mg (63% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 0,90 min; MS (ESIpos): m /z = 400 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,658 (1,45), 1,670 (1,85), 1,683 (2,02), 1,694 (2,48), 1,708 (2,77), 1,961 (1,98), 1,975 (1,90), 2,004 (1,65), 2,025 (1,68), 2,359 (0,41), 2,579 (3,40), 2,593 (4,36), 2,606 (2,24), 2,622 (0,89), 2,635 (1,39), 2,648 (0,64), 2,662 (0,41), 3,898 (0,65), 3,925 (1,33), 3,956 (1,38), 3,986 (1,29), 4,017 (0,76), 4,153 (0,58), 4,168 (0,66), 4,181 (0,58), 4,206 (0,78), 4,222 (1,20), 4,236 (1,17), 4,250 (1,09), 4,269 (1,43), 4,290 (1,27), 4,321 (0,95), 4,359 (1,03), 4,393 (0,82), 4,429 (0,61), 4,455 (0,79), 4,505 (0,69), 4,518 (0,83), 4,550 (3,29), 4,562 (4,78), 4,575 (3,11), 4,597 (0,48), 4,630 (0,56), 4,646 (0,65), 4,681 (0,63), 4,699 (0,62), 4,724 (0,46), 5,004 (12,79), 5,347 (0,79), 5,401 (0,77), 5,489 (0,79), 5,543 (0,75), 7,905 (16,00), 8,642 (6,38).

Ejemplo 430

(5S)–5–{[(3S)–3–Fluoropirrolidin–1–il]carbonil}–2–[(6–metoxipiridin–3–il)metil]–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona



Ácido (5S)–2–[(6–Metoxipiridin–3–il)metil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (390 mg, 1,28 mmol) se cargó inicialmente en THF (5,0 ml) y HBTU (632 mg, 1,67 mmol) y N,N–diisopropiletilamina (670 µl, 3,8 mmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 min, clorhidrato de (3S)–3–fluoropirrolidina (193 mg, 1,54 mmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 98,9 mg (20% de la teoría) del compuesto del título.

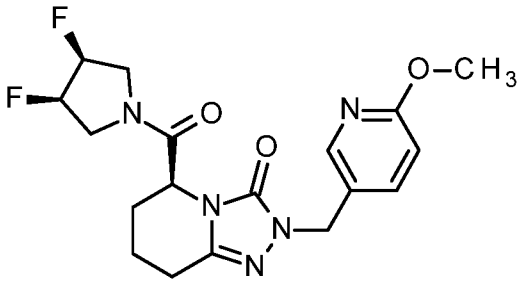
LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,57 min; MS (ESIpos): m /z = 376 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,008 (1,34), 0,008 (1,26), 1,706 (0,98), 1,718 (1,14), 2,003 (0,53), 2,048 (0,45), 2,073 (0,60), 2,083 (0,66), 2,108 (0,58), 2,134 (0,43), 2,524 (1,18), 2,565 (0,60), 2,593 (0,91), 3,632 (1,01),

3,650 (0,75), 3,677 (0,48), 3,718 (0,42), 3,736 (0,77), 3,765 (0,54), 3,781 (0,53), 3,827 (16,00), 3,851 (0,91), 4,661 (0,43), 4,671 (0,50), 4,677 (0,55), 4,686 (0,45), 4,719 (0,57), 4,727 (0,67), 4,734 (0,76), 4,743 (0,60), 4,762 (5,88), 5,258 (0,42), 5,389 (0,56), 6,784 (2,23), 6,806 (2,39), 7,551 (0,72), 7,557 (1,53), 7,563 (0,93), 7,572 (0,71), 7,578 (1,46), 7,584 (0,86), 8,054 (1,92).

Ejemplo 431

(5S)–5–{[(3R,4S)–3,4–Difluoropirrolidin–1–il]carbonil}–2–[(6–metoxipiridin–3–il)metil]–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona



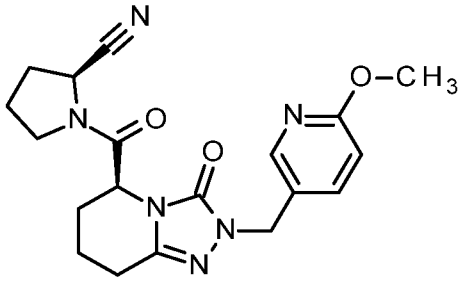
Ácido (5S)–2–[(6–Metoxipiridin–3–il)metil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (390 mg, 1,28 mmol) se cargó inicialmente en THF (5,0 ml) y HBTU (632 mg, 1,67 mmol) y N,N–diisopropiletilamina (670 µl, 3,8 mmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 min, clorhidrato de (3R,4S)–3,4–difluoropirrolidina (221 mg, 1,54 mmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 111 mg (22% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,61 min; MS (ESIpos): m /z = 394 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,008 (0,88), 0,008 (0,85), 1,657 (0,55), 1,695 (0,52), 1,707 (0,63), 1,716 (0,71), 1,730 (0,60), 1,948 (0,53), 1,956 (0,47), 1,994 (0,68), 2,003 (0,53), 2,018 (0,42), 2,029 (0,48), 2,037 (0,53), 2,045 (0,50), 2,052 (0,41), 2,073 (0,81), 2,525 (0,94), 2,575 (0,99), 2,588 (1,28), 2,599 (0,72), 2,630 (0,43), 3,482 (0,43), 3,491 (0,41), 3,532 (0,52), 3,539 (0,47), 3,625 (0,42), 3,666 (0,41), 3,679 (0,56), 3,686 (0,47), 3,699 (0,72), 3,713 (0,46), 3,722 (0,55), 3,752 (0,47), 3,764 (0,45), 3,825 (14,71), 3,828 (16,00), 3,935 (0,40), 4,169 (0,44), 4,766 (8,26), 5,275 (0,42), 5,376 (0,42), 5,386 (0,47), 5,398 (0,40), 6,785 (1,86), 6,806 (2,01), 7,547 (0,88), 7,555 (1,43), 7,562 (1,08), 7,569 (0,92), 7,576 (1,40), 7,583 (1,01), 8,054 (2,30).

Ejemplo 432

(2S)–1–({(5S)–2–[(6–Metoxipiridin–3–il)metil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–il}carbonil)pirrolidin–2–carbonitrilo



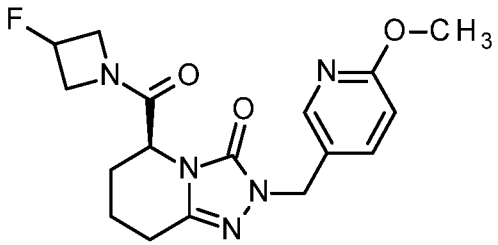
Ácido (5S)–2–[(6–Metoxipiridin–3–il)metil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (390 mg, 1,28 mmol) se cargó inicialmente en THF (5,0 ml) y HBTU (632 mg, 1,67 mmol) y N,N–diisopropiletilamina (670 µl, 3,8 mmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 min, clorhidrato de (2S)–pirrolidin–2–carbonitrilo (204 mg, 1,54 mmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 109 mg (18% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,60 min; MS (ESIpos): m /z = 383 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,008 (0,93), 0,008 (0,87), 1,988 (0,50), 2,027 (0,70), 2,045 (0,98), 2,059 (1,43), 2,076 (1,42), 2,093 (0,73), 2,104 (0,58), 2,115 (0,48), 2,135 (0,50), 2,148 (0,61), 2,159 (0,53), 2,206 (0,71), 2,225 (0,67), 2,237 (0,42), 2,562 (0,56), 2,573 (0,59), 2,587 (0,46), 2,608 (0,41), 2,620 (0,75), 2,632 (0,43), 2,899 (0,83), 3,670 (1,14), 3,686 (2,31), 3,703 (1,10), 3,828 (16,00), 4,767 (3,05), 4,772 (2,80), 4,786 (0,78), 4,793 (1,36), 4,803 (1,54), 4,813 (1,53), 4,823 (0,80), 6,788 (1,71), 6,810 (1,83), 7,550 (1,02), 7,556 (1,09), 7,571 (1,03), 7,577 (1,07), 8,051 (1,46), 8,056 (1,52).

Ejemplo 433

(5S)–5–[(3–Fluoroazetidin–1–il)carbonil]–2–[(6–metoxipiridin–3–il)metil]–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona



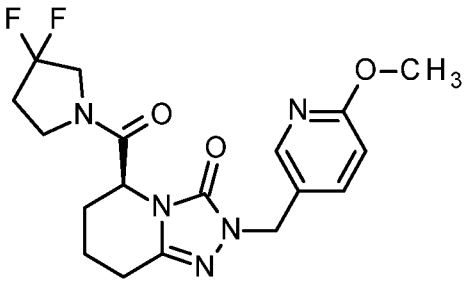
Ácido (5S)–2–[(6–Metoxipiridin–3–il)metil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (390 mg, 1,28 mmol) se cargó inicialmente en THF (5,0 ml) y HBTU (632 mg, 1,67 mmol) y N,N–diisopropiletilamina (670 µl, 3,8 mmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 min, clorhidrato de 3–fluoroazetidina (172 mg, 1,54 mmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 82,9 mg (18% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,55 min; MS (ESIpos): m /z = 362 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,008 (0,77), 0,008 (0,79), 1,697 (1,16), 1,940 (0,55), 2,002 (0,46), 2,013 (0,50), 2,524 (1,06), 2,564 (1,20), 2,578 (1,49), 2,591 (0,77), 2,620 (0,48), 3,825 (16,00), 3,955 (0,41), 4,252 (0,44), 4,517 (0,94), 4,529 (1,44), 4,542 (0,94), 4,769 (4,35), 6,783 (1,53), 6,804 (1,66), 7,561 (1,13), 7,582 (1,11), 8,061 (1,73).

Ejemplo 434

(5S)–5–[(3,3–Difluoropirrolidin–1–il)carbonil]–2–[(6–metoxipiridin–3–il)metil]–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona



Ácido (5S)–2–[(6–Metoxipiridin–3–il)metil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (390 mg, 1,28 mmol) se cargó inicialmente en THF (5,0 ml) y HBTU (632 mg, 1,67 mmol) y N,N–diisopropiletilamina (670 µl, 3,8 mmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 min, clorhidrato de 3,3–difluoropirrolidina (221 mg, 1,54 mmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 113 mg (22% de la teoría) del compuesto del título.

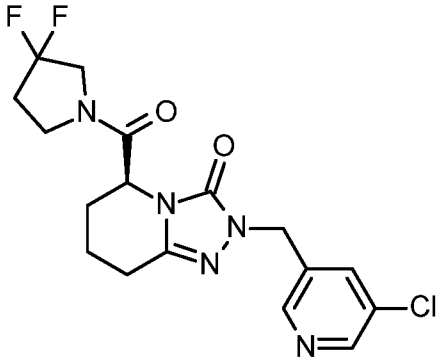
LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,64 min; MS (ESIpos): m /z = 394 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,008 (0,54), 0,008 (0,53), 1,688 (0,41), 1,711 (0,48), 1,970 (0,42), 1,978 (0,42), 1,988 (0,48), 1,996 (0,44), 2,003 (0,43), 2,571 (1,03), 2,587 (1,08), 2,602 (0,57), 3,535 (0,42), 3,544 (0,64), 3,555 (0,70), 3,663 (0,41), 3,697 (0,46), 3,776 (0,65), 3,805 (0,80), 3,826 (16,00), 3,906 (0,47), 4,728 (0,41), 4,737

(0,47), 4,743 (0,54), 4,752 (0,49), 4,766 (6,00), 4,802 (0,43), 4,812 (0,47), 4,817 (0,53), 6,784 (1,80), 6,806 (1,94), 7,553 (1,14), 7,559 (1,17), 7,574 (1,11), 7,580 (1,14), 8,052 (1,50), 8,058 (1,50).

Ejemplo 435

(5S)–2–[(5–cloropiridin–3–il)metil]–5–[(3,3–difluoropirrolidin–1–il)carbonil]–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona



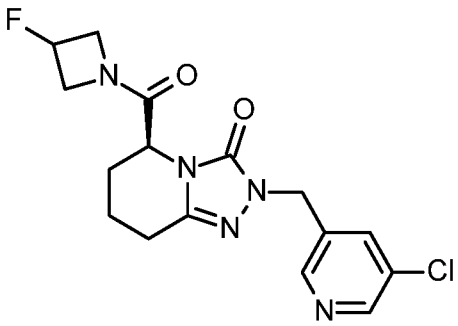
Ácido (5S)–2–[(5–cloropiridin–3–il)metil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (80,3 mg, 260 µmol) se cargó inicialmente en THF (2,0 ml) y HBTU (128 mg, 338 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (140 µl, 780 µmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 min, clorhidrato de 3,3–difluoropirrolidina (44,8 mg, 312 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 32,0 mg (31% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,64 min; MS (ESIpos): m /z = 398 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (1,81), –0,008 (16,00), 0,008 (13,78), 0,146 (1,81), 1,672 (0,93), 1,733 (1,14), 1,882 (1,08), 1,975 (1,60), 2,072 (1,08), 2,327 (2,12), 2,366 (2,01), 2,572 (2,84), 2,583 (2,22), 2,598 (2,01), 2,616 (2,22), 2,669 (2,43), 2,709 (1,91), 3,550 (1,55), 3,561 (1,65), 3,670 (0,98), 3,704 (1,19), 3,744 (0,72), 3,777 (1,34), 3,809 (2,01), 3,893 (0,62), 3,911 (1,19), 3,937 (0,83), 3,990 (0,72), 4,033 (0,72), 4,182 (0,72), 4,204 (0,72), 4,765 (0,98), 4,780 (1,34), 4,852 (1,29), 4,917 (13,42), 7,757 (4,34), 8,421 (4,44), 8,562 (4,03), 8,568 (3,77).

Ejemplo 436

(5S)–2–[(5–cloropiridin–3–il)metil]–5–[(3–fluoroazetidin–1–il)carbonil]–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona



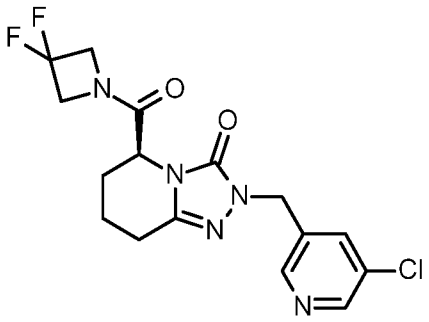
Ácido (5S)–2–[(5–cloropiridin–3–il)metil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (80,3 mg, 260 µmol) se cargó inicialmente en THF (2,0 ml) y HBTU (128 mg, 338 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (140 µl, 780 µmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 min, clorhidrato de 3–fluoroazetidina (34,8 mg, 312 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. HBTU (49 mg, 130 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (23 µl, 125 µmol) se añadieron otra vez y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 49,1 mg (52% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,57 min; MS (ESIpos): m /z = 366 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,008 (0,83), 0,008 (0,80), 1,651 (0,61), 1,665 (0,79), 1,675 (1,03), 1,690 (1,16), 1,700 (1,51), 1,714 (1,68), 1,723 (1,58), 1,909 (0,49), 1,953 (0,99), 1,963 (1,10), 1,972 (1,01), 1,986 (0,90), 1,995 (0,74), 2,012 (0,88), 2,022 (0,90), 2,032 (0,99), 2,057 (0,66), 2,074 (16,00), 2,520 (1,07), 2,524 (0,97), 2,566 (1,41), 2,573 (1,38), 2,591 (2,03), 2,605 (2,84), 2,618 (1,45), 2,634 (0,55), 2,646 (0,92), 2,660 (0,43), 2,690 (0,60), 3,932 (0,79), 3,962 (0,80), 3,994 (0,79), 4,023 (0,46), 4,215 (0,43), 4,228 (0,70), 4,243 (0,67), 4,257 (0,64), 4,274 (0,83), 4,297 (0,77), 4,327 (0,60), 4,366 (0,55), 4,400 (0,50), 4,461 (0,51), 4,524 (0,43), 4,556 (2,02), 4,568 (2,95), 4,581 (2,13), 4,921 (8,65), 5,192 (0,68), 5,347 (0,77), 5,354 (0,83), 5,402 (0,67), 5,410 (0,72), 5,490 (0,53), 5,497 (0,60), 5,545 (0,50), 5,552 (0,56), 7,775 (2,69), 8,432 (4,55), 8,572 (3,67), 8,577 (3,79).

Ejemplo 437

(5S)–2–[(5–cloropiridin–3–il)metil]–5–[(3,3–difluoroazetidin–1–il)carbonil]–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona



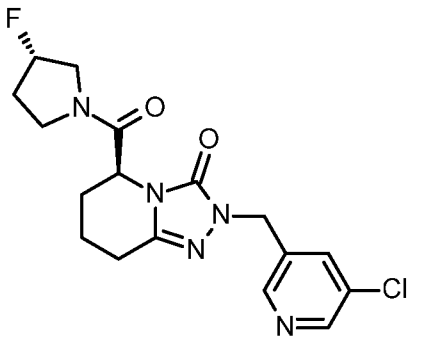
Ácido (5S)–2–[(5–cloropiridin–3–il)metil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (80,3 mg, 260 µmol) se cargó inicialmente en THF (2,0 ml) y HBTU (128 mg, 338 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (140 µl, 780 µmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 min, clorhidrato de 3,3–difluoroazetidina (40,4 mg, 312 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas. HBTU (49 mg, 130 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (23 µl, 125 µmol) se añadieron otra vez y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_18, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 46,8 mg (47% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,31 min; MS (ESIpos): m /z = 384 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (0,59), –0,008 (5,47), 0,008 (4,69), 0,146 (0,60), 1,695 (1,59), 1,710 (2,35), 1,720 (2,72), 1,734 (1,99), 1,958 (0,72), 1,970 (0,76), 1,981 (1,13), 1,995 (1,53), 2,027 (0,83), 2,036 (1,05), 2,051 (1,54), 2,061 (1,18), 2,073 (1,96), 2,087 (0,63), 2,327 (0,67), 2,366 (0,54), 2,523 (2,30), 2,565 (1,83), 2,580 (2,04), 2,587 (2,00), 2,600 (2,59), 2,613 (3,34), 2,626 (1,60), 2,641 (0,58), 2,654 (0,92), 2,669 (1,03), 2,710 (0,51), 4,339 (1,04), 4,367 (1,75), 4,390 (1,76), 4,421 (1,05), 4,607 (2,34), 4,622 (3,64), 4,634 (2,33), 4,728 (1,10), 4,758 (1,26), 4,790 (0,59), 4,822 (0,57), 4,851 (1,25), 4,882 (1,12), 4,924 (16,00), 7,768 (5,18), 7,773 (3,13), 8,428 (5,44), 8,432 (5,42), 8,565 (4,90), 8,571 (4,84).

Ejemplo 438

(5S)–2–[(5–cloropiridin–3–il)metil]–5–{[(3S)–3–fluoropirrolidin–1–il]carbonil}–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona



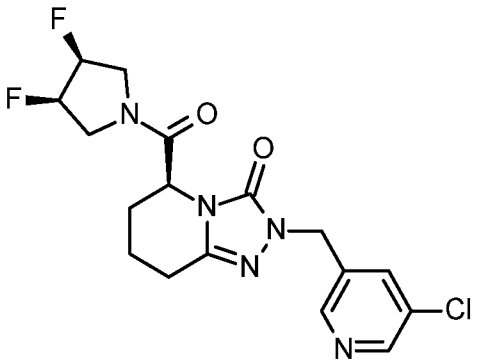
Ácido (5S)–2–[(5–cloropiridin–3–il)metil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (80,3 mg, 260 µmol) se cargó inicialmente en THF (2,0 ml) y HBTU (128 mg, 338 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (140 µl, 780 µmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 min, clorhidrato de (3S)–3–fluoropirrolidina (39,2 mg, 312 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. HBTU (49 mg, 130 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (23 µl, 125 µmol) se añadieron otra vez y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 45,6 mg (46% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,16 min; MS (ESIpos): m /z = 380 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,008 (1,20), 0,008 (0,99), 1,177 (0,44), 1,410 (0,46), 1,700 (1,25), 1,711 (1,50), 1,725 (2,19), 1,734 (2,40), 1,877 (0,52), 1,911 (0,70), 1,997 (0,86), 2,029 (1,30), 2,051 (0,98), 2,067 (1,28), 2,078 (1,62), 2,088 (1,79), 2,103 (2,22), 2,138 (1,51), 2,221 (0,81), 2,242 (0,75), 2,270 (1,07), 2,524 (1,52), 2,566 (1,62), 2,570 (1,54), 2,576 (1,72), 2,592 (1,47), 2,619 (2,43), 2,661 (1,02), 2,670 (0,75), 2,891 (0,42), 3,274 (0,51), 3,293 (0,65), 3,303 (0,97), 3,321 (1,00), 3,331 (0,68), 3,349 (0,59), 3,362 (0,61), 3,371 (0,69), 3,398 (0,80), 3,406 (0,81), 3,460 (0,67), 3,468 (0,69), 3,495 (0,93), 3,504 (0,91), 3,613 (0,95), 3,637 (3,39), 3,655 (3,06), 3,660 (3,02), 3,681 (3,39), 3,705 (3,85), 3,723 (4,42), 3,743 (5,52), 3,770 (4,46), 3,778 (4,07), 3,816 (2,19), 3,855 (3,39), 4,695 (1,16), 4,704 (1,42), 4,710 (1,48), 4,719 (1,18), 4,752 (1,50), 4,761 (1,71), 4,768 (1,94), 4,776 (1,44), 4,915 (16,00), 5,260 (1,18), 5,384 (1,48), 5,391 (1,55), 5,512 (0,86), 7,756 (4,66), 7,761 (5,11), 8,422 (6,31), 8,564 (5,64), 8,569 (5,61).

Ejemplo 439

(5S)–2–[(5–cloropiridin–3–il)metil]–5–{[(3R,4S)–3,4–difluoropirrolidin–1–il]carbonil}–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona



Ácido (5S)–2–[(5–cloropiridin–3–il)metil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (80,3 mg, 260 µmol) se cargó inicialmente en THF (2,0 ml) y HBTU (128 mg, 338 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (140 µl, 780 µmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 min, clorhidrato de (3R,4S)–3,4–difluoropirrolidina (44,8 mg, 312 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. HBTU (49 mg, 130 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (23 µl, 125 µmol) se añadieron otra vez y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas. 1–[Bis(dimetilamino)metilen]–1H–benzotriazol–1–io 3–oxide hexafluorofosfate (49 mg, 130 µmol), N,N–diisopropiletilamina (23 µl, 125 µmol) y clorhidrato de (3R,4S)–3,4–difluoropirrolidina (19 mg, 130 µmol) se añadieron otra vez y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 15,1 mg (15% de la teoría) del compuesto del título.

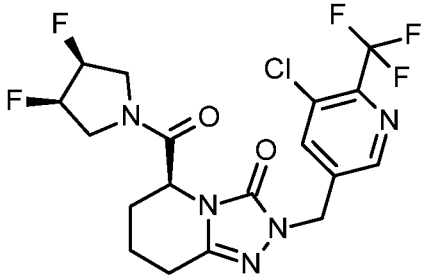
LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,18 min; MS (ESIpos): m /z = 398 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (0,42), –0,008 (4,20), 0,008 (3,95), 0,146 (0,45), 1,659 (1,27), 1,685 (0,73), 1,732 (1,72), 1,938 (0,60), 1,972 (1,30), 1,994 (1,06), 2,014 (1,71), 2,038 (1,11), 2,049 (1,17), 2,056 (1,27), 2,064 (1,29), 2,073 (3,97), 2,084 (0,91), 2,091 (0,96), 2,099 (0,83), 2,327 (0,49), 2,366 (0,60), 2,523 (2,56), 2,561 (1,97), 2,565 (1,88), 2,576 (2,48), 2,586 (1,71), 2,591 (1,64), 2,600 (2,40), 2,614 (3,24), 2,626 (1,90), 2,645 (0,71), 2,656 (1,13), 2,669 (1,04), 2,709 (0,60), 2,829 (0,45), 2,849 (0,88), 2,867 (0,47), 3,456 (0,56), 3,481 (0,65), 3,490 (1,14), 3,501 (0,87), 3,524 (1,00), 3,536 (1,37), 3,545 (1,36), 3,555 (0,84), 3,568 (0,57), 3,578 (0,75), 3,588 (0,49), 3,618 (0,81), 3,631 (0,91), 3,650 (0,57), 3,664 (0,71), 3,673 (0,92), 3,687 (1,51), 3,704 (1,64), 3,714 (6,37), 3,725 (1,80), 3,741 (1,11), 3,756 (1,34), 3,768 (1,56), 3,789 (0,84), 3,802 (0,68), 3,871 (0,84), 3,890 (0,49), 3,913 (0,73), 3,925 (0,89), 3,939 (0,91), 3,954 (0,54), 3,975 (0,88), 3,989 (0,94), 4,004 (0,58), 4,018 (0,54), 4,133 (0,54), 4,148 (0,71), 4,161 (0,62), 4,175 (1,03), 4,188 (0,69), 4,201 (0,58), 4,216 (0,57), 4,801 (2,22), 4,813 (3,34), 4,823 (2,17),

4,917 (16,00), 5,255 (0,84), 5,266 (0,88), 5,276 (1,00), 5,287 (0,83), 5,298 (0,62), 5,312 (0,61), 5,330 (0,73), 5,338 (0,71), 5,351 (0,76), 5,366 (0,69), 5,379 (0,91), 5,389 (1,06), 5,399 (0,85), 5,408 (0,95), 5,417 (0,85), 5,429 (0,65), 5,442 (0,64), 5,451 (0,68), 5,458 (0,71), 5,473 (0,76), 5,481 (0,75), 5,495 (0,62), 6,826 (1,08), 6,847 (1,30), 7,099 (1,17), 7,121 (1,00), 7,753 (3,97), 7,758 (4,19), 8,419 (5,98), 8,564 (4,00).

Ejemplo 440

(5S)–2–{[5–cloro–6–(trifluorometil)piridin–3–il]metil}–5–{[(3R,4S)–3,4–difluoropirrolidin–1–il]carbonil}–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona



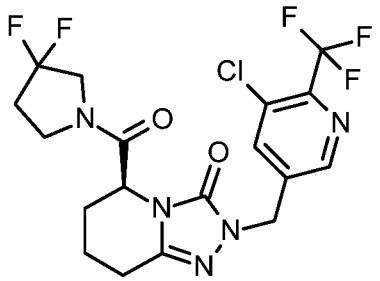
Ácido (5S)–2–{[5–cloro–6–(trifluorometil)piridin–3–il]metil}–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (35,0 mg, 92,9 µmol) se cargó inicialmente en THF (2,0 ml) y HBTU (45,8 mg, 121 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (49 µl, 280 µmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 min, clorhidrato de (3R,4S)–3,4–difluoropirrolidina (16,0 mg, 111 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 25,0 mg (58% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,53 min; MS (ESIpos): m /z = 466 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,150 (1,49), –0,008 (13,42), 0,008 (10,58), 0,146 (1,49), 1,640 (1,49), 1,752 (1,90), 2,032 (2,58), 2,073 (2,31), 2,328 (4,34), 2,366 (2,98), 2,523 (12,20), 2,583 (2,85), 2,622 (3,39), 2,670 (4,88), 2,710 (3,12), 3,494 (1,63), 3,621 (1,22), 3,691 (2,17), 3,930 (1,08), 3,979 (1,08), 4,176 (1,22), 4,826 (3,80), 5,041 (16,00), 5,390 (1,36), 7,035 (9,63), 8,066 (6,10), 8,538 (8,14).

Ejemplo 441

(5S)–2–{[5–cloro–6–(trifluorometil)piridin–3–il]metil}–5–[(3,3–difluoropirrolidin–1–il)carbonil]–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona



Ácido (5S)–2–{[5–cloro–6–(trifluorometil)piridin–3–il]metil}–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (35,0 mg, 92,9 µmol) se cargó inicialmente en THF (2,0 ml) y HBTU (45,8 mg, 121 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (49 µl, 280 µmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 min, clorhidrato de 3,3–difluoropirrolidina (16,0 mg, 111 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 27,0 mg (62% de la teoría) del compuesto del título.

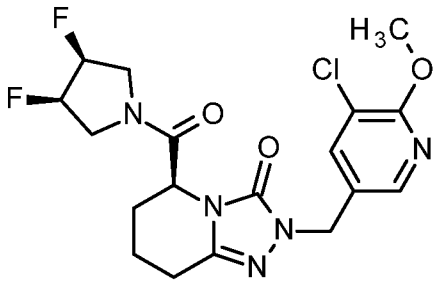
LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,60 min; MS (ESIpos): m /z = 466 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (1,15), –0,008 (10,01), 0,008 (8,29), 0,146 (1,04), 1,656 (1,27), 1,746 (1,61), 2,020 (2,07), 2,327 (2,65), 2,366 (3,57), 2,383 (1,15), 2,411 (1,50), 2,432 (1,50), 2,452 (1,38), 2,523 (11,28),

2,564 (4,14), 2,579 (3,22), 2,590 (3,68), 2,604 (2,99), 2,623 (3,34), 2,665 (3,11), 2,669 (3,34), 2,709 (2,99), 3,542 (1,84), 3,563 (2,65), 3,573 (1,50), 3,582 (1,38), 3,676 (1,61), 3,709 (1,73), 3,745 (1,38), 3,778 (1,96), 3,813 (2,99), 3,831 (0,81), 3,894 (0,92), 3,912 (1,73), 3,939 (1,15), 3,996 (1,15), 4,038 (1,04), 4,067 (0,69), 4,154 (0,58), 4,186 (0,92), 4,210 (0,92), 4,242 (0,46), 4,781 (1,38), 4,795 (1,96), 4,805 (1,38), 4,849 (1,50), 4,864 (1,96), 4,873 (1,38), 5,040 (16,00), 8,068 (5,99), 8,538 (5,87).

Ejemplo 442

(5S)–2–[(5–cloro–6–metoxipiridin–3–il)metil]–5–{[(3R,4S)–3,4–difluoropirrolidin–1–il]carbonil}–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona



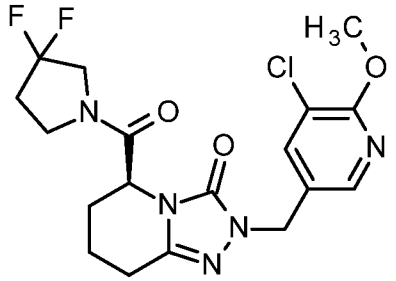
Ácido (5S)–2–[(5–cloro–6–metoxipiridin–3–il)metil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (80,0 mg, 236 µmol) se cargó inicialmente en THF (2,0 ml) y HBTU (116 mg, 307 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (120 µl, 710 µmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 min, clorhidrato de (3R,4S)–3,4–difluoropirrolidina (40,7 mg, 283 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 37,0 mg (37% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,72 min; MS (ESIpos): m /z = 428 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,008 (2,46), 0,008 (2,19), 1,654 (0,57), 1,723 (0,70), 1,956 (0,53), 2,001 (0,70), 2,024 (0,45), 2,035 (0,49), 2,043 (0,55), 2,051 (0,51), 2,060 (0,43), 2,073 (2,65), 2,562 (1,13), 2,572 (0,79), 2,586 (1,04), 2,599 (1,36), 2,611 (0,79), 2,642 (0,49), 2,670 (0,45), 3,486 (0,49), 3,523 (0,43), 3,532 (0,57), 3,541 (0,57), 3,626 (0,43), 3,668 (0,43), 3,682 (0,62), 3,700 (0,74), 3,721 (0,62), 3,734 (0,42), 3,751 (0,49), 3,765 (0,51), 3,924 (14,47), 3,926 (16,00), 3,972 (0,42), 3,985 (0,43), 4,171 (0,45), 4,792 (1,87), 4,804 (8,38), 5,254 (0,42), 5,266 (0,43), 5,276 (0,47), 5,375 (0,45), 5,388 (0,51), 5,399 (0,42), 5,407 (0,40), 7,739 (1,63), 7,745 (2,99), 7,750 (1,89), 8,015 (1,65), 8,021 (3,08), 8,026 (1,76).

Ejemplo 443

(5S)–2–[(5–cloro–6–metoxipiridin–3–il)metil]–5–[(3,3–difluoropirrolidin–1–il)carbonil]–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona



Ácido (5S)–2–[(5–cloro–6–metoxipiridin–3–il)metil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (80,0 mg, 236 µmol) se cargó inicialmente en THF (2,0 ml) y HBTU (116 mg, 307 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (120 µl, 710 µmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 min, clorhidrato de 3,3–difluoropirrolidina (40,7 mg, 283 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que

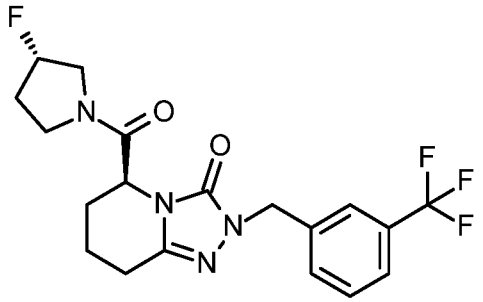
contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 35,0 mg (35% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,41 min; MS (ESIpos): m /z = 428 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,008 (2,15), 0,008 (1,91), 1,722 (0,45), 1,972 (0,71), 1,996 (0,50), 2,073 (0,45), 2,328 (0,43), 2,524 (1,63), 2,569 (1,20), 2,586 (1,03), 2,601 (1,03), 2,670 (0,49), 3,528 (0,41), 3,537 (0,45), 3,546 (0,65), 3,557 (0,73), 3,667 (0,43), 3,700 (0,49), 3,775 (0,64), 3,805 (0,84), 3,909 (0,58), 3,925 (16,00), 4,759 (0,54), 4,769 (0,41), 4,805 (6,06), 4,832 (0,60), 4,842 (0,49), 7,744 (2,13), 7,749 (2,24), 8,020 (1,96), 8,025 (1,94).

Ejemplo 444

(5S)–5–{[(3S)–3–Fluoropirrolidin–1–il]carbonil}–2–[3–(trifluorometil)bencil]–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona



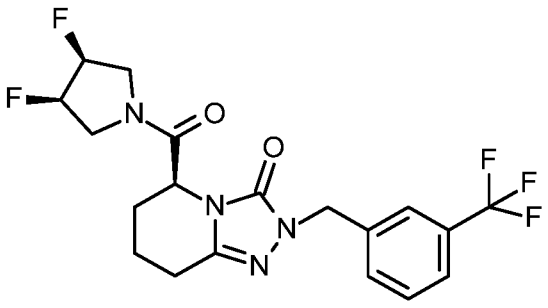
Ácido (5S)–3–Oxo–2–[3–(trifluorometil)bencil]–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (70,0 mg, 205 µmol) se cargó inicialmente en THF (3,0 ml) y HATU (101 mg, 267 µmol) y trietilamina (86 µl, 620 µmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 min, clorhidrato de (3S)–3–fluoropirrolidina (30,9 mg, 246 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 36,9 mg (44% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,49 min; MS (ESIpos): m /z = 413 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,008 (1,84), 0,008 (1,64), 1,163 (0,63), 1,633 (0,62), 1,642 (0,77), 1,655 (0,92), 1,667 (1,04), 1,681 (0,99), 1,707 (1,53), 1,719 (2,14), 1,731 (2,70), 1,741 (2,21), 1,909 (0,49), 1,968 (0,74), 1,997 (2,63), 2,027 (1,41), 2,037 (1,44), 2,049 (1,05), 2,065 (1,42), 2,072 (3,24), 2,080 (1,67), 2,089 (1,84), 2,101 (2,01), 2,137 (1,51), 2,174 (0,50), 2,220 (0,91), 2,257 (1,10), 2,269 (1,15), 2,327 (0,55), 2,366 (0,43), 2,523 (2,43), 2,567 (2,31), 2,584 (1,52), 2,597 (1,92), 2,609 (3,44), 2,621 (2,07), 2,639 (0,82), 2,650 (1,26), 2,665 (0,98), 2,710 (0,48), 3,274 (0,47), 3,352 (0,69), 3,363 (1,15), 3,381 (0,87), 3,393 (0,71), 3,407 (0,80), 3,468 (0,52), 3,494 (0,59), 3,505 (1,14), 3,524 (1,79), 3,552 (1,39), 3,570 (1,09), 3,596 (2,27), 3,613 (0,45), 3,638 (1,50), 3,655 (1,92), 3,681 (1,22), 3,696 (0,75), 3,724 (0,78), 3,744 (1,50), 3,772 (1,20), 3,784 (1,18), 3,855 (1,53), 3,922 (0,58), 3,946 (1,15), 3,969 (0,53), 3,983 (0,47), 4,011 (0,55), 4,043 (0,44), 4,698 (0,75), 4,706 (0,90), 4,713 (0,96), 4,722 (0,74), 4,754 (0,99), 4,763 (1,08), 4,770 (1,21), 4,779 (0,91), 4,824 (0,79), 4,838 (1,28), 4,848 (0,82), 4,861 (0,92), 4,869 (1,02), 4,876 (1,13), 4,885 (1,03), 4,930 (16,00), 5,261 (1,04), 5,270 (1,03), 5,348 (0,69), 5,393 (1,16), 5,481 (0,68), 5,512 (0,56), 7,508 (2,41), 7,527 (4,04), 7,572 (2,77), 7,591 (5,41), 7,620 (5,71), 7,648 (4,73), 7,667 (2,61).

Ejemplo 445

(5S)–5–{[(3R,4S)–3,4–Difluoropirrolidin–1–il]carbonil}–2–[3–(trifluorometil)bencil]–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona



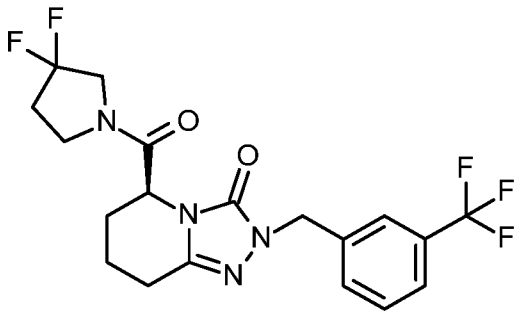
Ácido (5S)–3–Oxo–2–[3–(trifluorometil)bencil]–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (60,0 mg, 176 µmol) se cargó inicialmente en THF (3,0 ml) y HBTU (86,7 mg, 229 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (92 µl, 530 µmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 min, clorhidrato de (3R,4S)–3,4–difluoropirrolidina (30,3 mg, 211 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 41,9 mg (55% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,85 min; MS (ESIpos): m /z = 431 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (0,53), –0,008 (5,75), 0,008 (4,69), 0,146 (0,53), 1,244 (0,79), 1,259 (0,86), 1,274 (0,53), 1,667 (1,25), 1,731 (1,52), 1,937 (0,51), 1,971 (1,17), 2,012 (1,57), 2,036 (1,01), 2,054 (1,16), 2,063 (1,11), 2,073 (2,67), 2,090 (0,92), 2,327 (0,74), 2,366 (0,63), 2,523 (3,53), 2,570 (2,56), 2,580 (1,83), 2,594 (2,36), 2,608 (3,14), 2,620 (1,85), 2,651 (1,14), 2,665 (1,16), 2,669 (1,07), 2,710 (0,78), 3,033 (0,43), 3,403 (0,58), 3,455 (0,63), 3,490 (1,27), 3,499 (0,92), 3,512 (1,11), 3,521 (1,12), 3,532 (0,99), 3,544 (1,06), 3,565 (0,56), 3,574 (0,79), 3,616 (0,86), 3,630 (0,96), 3,649 (0,56), 3,671 (0,94), 3,685 (1,75), 3,699 (1,24), 3,719 (1,37), 3,732 (1,22), 3,751 (0,99), 3,762 (1,02), 3,785 (0,59), 3,797 (0,51), 3,871 (0,81), 3,926 (0,79), 3,941 (0,89), 3,955 (0,56), 3,976 (0,89), 3,990 (0,88), 4,005 (0,53), 4,018 (0,48), 4,134 (0,54), 4,149 (0,61), 4,162 (0,59), 4,176 (0,99), 4,190 (0,68), 4,202 (0,63), 4,218 (0,58), 4,803 (2,28), 4,816 (3,22), 4,825 (2,15), 4,930 (16,00), 5,266 (0,86), 5,277 (0,99), 5,298 (0,64), 5,330 (0,73), 5,339 (0,71), 5,352 (0,79), 5,366 (0,71), 5,376 (0,92), 5,390 (1,06), 5,400 (0,86), 5,409 (0,94), 5,443 (0,63), 5,473 (0,73), 5,482 (0,76), 5,495 (0,59), 7,505 (1,73), 7,524 (2,86), 7,572 (1,90), 7,591 (3,72), 7,614 (6,46), 7,648 (3,85), 7,668 (2,18).

Ejemplo 446

(5S)–5–[(3,3–Difluoropirrolidin–1–il)carbonil]–2–[3–(trifluorometil)bencil]–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona



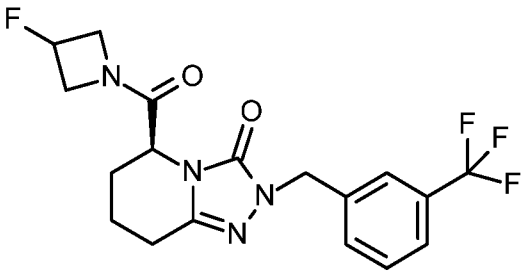
Ácido (5S)–3–Oxo–2–[3–(trifluorometil)bencil]–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (60,0 mg, 176 µmol) se cargó inicialmente en THF (3,0 ml) y HBTU (86,7 mg, 229 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (92 µl, 530 µmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 min, clorhidrato de 3,3–difluoropirrolidina (30,3 mg, 211 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 38,0 mg (50% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,62 min; MS (ESIpos): m /z = 431 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,008 (3,35), 0,008 (3,36), 0,146 (0,40), 1,672 (1,05), 1,681 (0,96), 1,695 (0,89), 1,720 (1,32), 1,731 (1,28), 1,872 (0,59), 1,972 (1,05), 1,986 (1,17), 2,001 (1,31), 2,013 (1,47), 2,041 (1,03), 2,049 (1,03), 2,057 (1,00), 2,066 (0,92), 2,072 (0,98), 2,085 (0,76), 2,092 (0,66), 2,327 (0,56), 2,366 (0,78), 2,381 (0,85), 2,410 (1,01), 2,430 (0,96), 2,452 (0,79), 2,523 (2,83), 2,576 (2,41), 2,591 (2,53), 2,608 (2,78), 2,620 (1,36), 2,640 (0,54), 2,652 (0,84), 2,665 (0,79), 2,710 (0,57), 3,537 (1,29), 3,549 (1,82), 3,557 (1,97), 3,568 (1,11), 3,576 (1,01), 3,648 (1,56), 3,670 (1,23), 3,703 (1,36), 3,738 (1,12), 3,772 (1,54), 3,783 (1,03), 3,791 (0,84), 3,808 (1,83), 3,828 (0,65), 3,839 (0,48), 3,894 (0,62), 3,913 (1,56), 3,932 (0,75), 3,939 (0,96), 3,958 (0,61), 3,991 (0,82), 4,005 (0,42), 4,019 (0,56), 4,033 (0,75), 4,061 (0,45), 4,149 (0,46), 4,181 (0,73), 4,208 (0,71), 4,767 (1,12), 4,776 (1,31), 4,782 (1,45), 4,792 (1,06), 4,840 (1,14), 4,850 (1,29), 4,855 (1,47), 4,865 (1,09), 4,931 (16,00), 7,506 (2,20), 7,525 (3,60), 7,572 (2,11), 7,591 (4,15), 7,616 (5,26), 7,648 (3,33), 7,668 (1,87).

Ejemplo 447

(5S)–5–[(3–Fluoroazetidin–1–il)carbonil]–2–[3–(trifluorometil)bencil]–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona



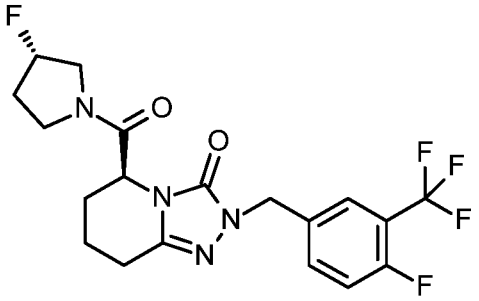
Ácido (5S)–3–Oxo–2–[3–(trifluorometil)bencil]–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (60,0 mg, 176 µmol) se cargó inicialmente en THF (3,0 ml) y HBTU (86,7 mg, 229 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (92 µl, 530 µmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 min, clorhidrato de 3–fluoroazetidina (23,5 mg, 211 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_18, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 30,5 mg (44% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,80 min; MS (ESIpos): m /z = 399 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (1,79), –0,008 (16,00), 0,008 (13,70), 0,146 (1,87), 1,708 (2,94), 1,961 (1,58), 2,327 (2,73), 2,366 (2,51), 2,523 (9,47), 2,584 (3,52), 2,599 (4,52), 2,613 (2,44), 2,641 (1,65), 2,669 (3,16), 2,709 (2,80), 3,928 (1,15), 3,959 (1,22), 3,990 (1,22), 4,266 (1,29), 4,290 (1,22), 4,463 (0,72), 4,554 (2,87), 4,566 (4,23), 4,931 (12,77), 5,353 (0,79), 5,495 (0,79), 7,511 (2,44), 7,529 (4,23), 7,572 (2,22), 7,590 (4,30), 7,621 (5,88), 7,649 (4,66), 7,669 (2,65).

Ejemplo 448

(5S)–5–{[(3S)–3–Fluoropirrolidin–1–il]carbonil}–2–[4–fluoro–3–(trifluorometil)bencil]–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona



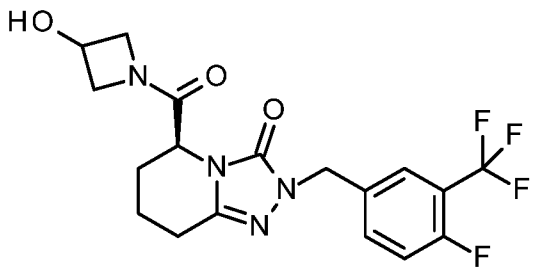
Ácido (5S)–2–[4–Fluoro–3–(trifluorometil)bencil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (61,0 mg, 170 µmol) se cargó inicialmente en THF (2,1 ml) a temperatura ambiente. Posteriormente, HATU (83,9 mg, 221 µmol) y trietilamina (71 µl, 510 µmol) se añadieron. Después de agitar durante 15 min, clorhidrato de (3S)–3–fluoropirrolidina (25,6 mg, 204 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas. La mezcla de reacción se mezcló con agua y acetato de etilo. La fase orgánica se removió y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_18, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 38,0 mg (52% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,53 min; MS (ESIpos): m /z = 431 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,150 (1,93), –0,008 (16,00), 0,008 (15,16), 0,146 (2,01), 1,727 (1,51), 2,077 (1,26), 2,327 (5,70), 2,366 (3,43), 2,523 (15,58), 2,606 (1,76), 2,669 (5,78), 2,710 (2,85), 3,652 (1,09), 3,852 (0,84), 4,908 (7,71), 5,400 (0,84), 7,481 (1,26), 7,502 (2,18), 7,528 (1,93), 7,577 (1,42), 7,685 (1,68).

Ejemplo 449

(5S)–2–[4–Fluoro–3–(trifluorometil)bencil]–5–[(3–hidroxiazetidin–1–il)carbonil]–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona



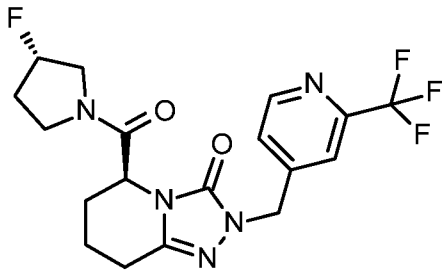
Ácido (5S)–2–[4–Fluoro–3–(trifluorometil)bencil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (60,0 mg, 167 µmol) se cargó inicialmente en THF a temperatura ambiente. Posteriormente, HBTU (82,3 mg, 217 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (87 µl, 500 µmol) se añadieron. Después de agitar durante 15 min, clorhidrato de azetidin–3–ol (22,0 mg, 200 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se mezcló con agua y acetato de etilo. La fase orgánica se removió y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_18, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 32,0 mg (46% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,29 min; MS (ESIpos): m /z = 415 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,008 (2,18), 0,008 (1,77), 1,662 (1,86), 1,710 (2,59), 1,719 (2,65), 1,732 (2,18), 1,906 (1,39), 1,919 (1,36), 1,931 (2,08), 1,942 (3,09), 1,954 (2,81), 1,964 (1,67), 1,993 (1,96), 2,003 (2,15), 2,012 (1,89), 2,029 (1,51), 2,328 (0,66), 2,367 (0,50), 2,519 (3,50), 2,524 (3,94), 2,566 (2,08), 2,580 (2,81), 2,592 (5,24), 2,605 (2,75), 2,621 (1,23), 2,634 (1,93), 2,646 (0,85), 2,670 (0,73), 2,675 (0,57), 2,710 (0,54), 3,596 (1,61), 3,603 (1,89), 3,621 (2,05), 3,630 (2,65), 3,646 (1,86), 3,660 (1,74), 3,671 (1,74), 3,920 (2,05), 3,932 (2,34), 3,952 (0,57), 4,021 (3,63), 4,045 (3,85), 4,054 (2,08), 4,062 (1,93), 4,101 (1,39), 4,116 (1,74), 4,127 (1,45), 4,142 (1,33), 4,339 (1,45), 4,357 (2,43), 4,378 (1,67), 4,485 (2,62), 4,502 (5,08), 4,515 (6,28), 4,526 (6,94), 4,537 (5,24), 4,551 (2,21), 4,905 (16,00), 4,910 (15,78), 5,791 (2,78), 5,803 (6,75), 5,817 (3,47), 7,476 (1,86), 7,501 (4,51), 7,525 (3,22), 7,565 (2,97), 7,570 (3,16), 7,577 (3,50), 7,598 (1,80), 7,674 (4,45), 7,691 (4,45).

Ejemplo 450

(5S)–5–{[(3S)–3–Fluoropirrolidin–1–il]carbonil}–2–{[2–(trifluorometil)piridin–4–il]metil}–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona



Ácido (5S)–3–Oxo–2–{[2–(trifluorometil)piridin–4–il]metil}–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (100 mg, 292 µmol) se cargó inicialmente en DMF (3,3 ml) a temperatura ambiente. Posteriormente, HBTU (144 mg, 380 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (150 µl, 880 µmol) se añadieron. Después de agitar durante 15 min, clorhidrato de (3S)–3–fluoropirrolidina (44,0 mg, 351 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se mezcló con agua y acetato de etilo. La fase orgánica se removió y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_18, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 65,8 mg (54% de la teoría) del compuesto del título.

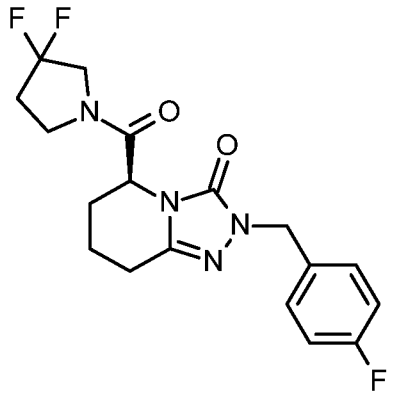
LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,18 min; MS (ESIpos): m /z = 414 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (1,51), –0,008 (16,00), 0,008 (10,48), 0,146 (1,36), 1,751 (1,65), 1,952 (0,65), 2,104 (1,79), 2,271 (1,00), 2,323 (3,01), 2,328 (3,80), 2,366 (3,16), 2,518 (15,50), 2,523 (12,84), 2,565 (1,79), 2,580 (1,29), 2,607 (1,15), 2,634 (2,01), 2,670 (4,16), 2,710 (2,94), 3,413 (0,72), 3,474 (0,43), 3,502 (0,65), 3,637

(1,79), 3,654 (1,72), 3,679 (1,22), 3,703 (0,79), 3,753 (1,29), 3,777 (1,22), 3,790 (0,93), 3,857 (1,87), 4,722 (0,93), 4,731 (1,22), 4,780 (1,15), 4,795 (1,51), 5,027 (12,27), 5,261 (1,00), 5,383 (1,15), 5,512 (0,72), 7,486 (2,44), 7,752 (5,31), 8,729 (3,87), 8,741 (3,95).

Ejemplo 451

(5S)–5–[(3,3–Difluoropirrolidin–1–il)carbonil]–2–(4–fluorobencil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona



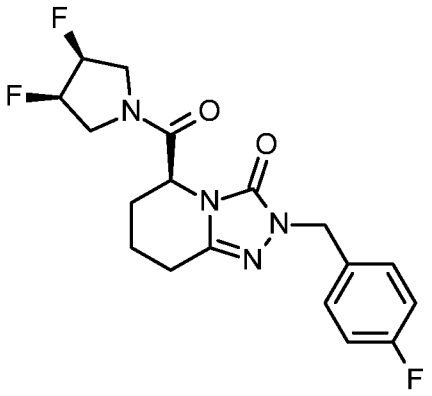
Ácido (5S)–2–(4–Fluorobencil)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (62,8 mg, 215 µmol) se cargó inicialmente en THF (2,0 ml, 25 mmol) y HBTU (106 mg, 280 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (110 µl, 650 µmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 min, clorhidrato de 3,3–difluoropirrolidina (37,1 mg, 259 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 34,6 mg (42% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,38 min; MS (ESIpos): m /z = 381 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (1,79), –0,008 (16,00), 0,008 (12,60), 0,146 (1,70), 1,710 (1,61), 1,995 (1,52), 2,042 (1,07), 2,327 (1,97), 2,366 (1,70), 2,380 (0,98), 2,410 (1,16), 2,565 (3,40), 2,580 (2,86), 2,597 (2,86), 2,638 (1,07), 2,670 (2,23), 2,709 (1,61), 3,536 (1,34), 3,547 (2,06), 3,557 (2,15), 3,575 (1,07), 3,665 (1,25), 3,700 (1,43), 3,743 (0,72), 3,775 (1,70), 3,807 (2,59), 3,889 (0,72), 3,907 (1,52), 3,934 (1,07), 3,991 (0,89), 4,035 (0,80), 4,063 (0,54), 4,172 (0,80), 4,198 (0,80), 4,738 (1,16), 4,747 (1,43), 4,798 (15,28), 4,828 (1,61), 4,838 (1,43), 7,141 (4,11), 7,163 (9,56), 7,185 (6,08), 7,256 (5,27), 7,270 (5,90), 7,277 (4,38), 7,291 (3,66).

Ejemplo 452

(5S)–5–{[(3R,4S)–3,4–Difluoropirrolidin–1–il]carbonil}–2–(4–fluorobencil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona



Ácido (5S)–2–(4–Fluorobencil)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (62,8 mg, 215 µmol) se cargó inicialmente en THF (2,0 ml) y HBTU (106 mg, 280 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (110 µl, 650 µmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 min, clorhidrato de (3R,4S)–3,4–difluoropirrolidina (37,1 mg, 259 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10

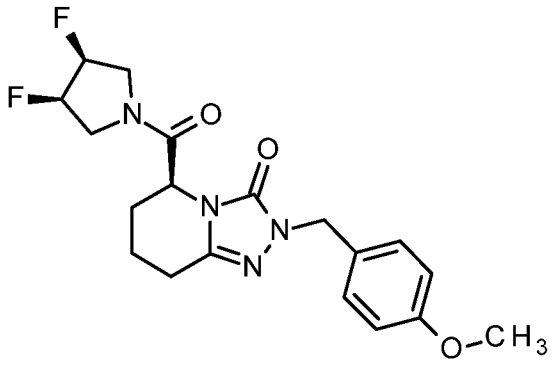
µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 63,3 mg (77% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,30 min; MS (ESIpos): m /z = 381 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) delta [ppm]: –0,149 (1,91), –0,008 (16,00), 0,008 (12,70), 0,146 (1,74), 1,722 (1,04), 2,002 (1,04), 2,072 (2,43), 2,327 (2,61), 2,366 (1,91), 2,523 (7,65), 2,582 (1,91), 2,595 (2,43), 2,638 (0,87), 2,670 (2,78), 2,710 (1,91), 3,533 (1,04), 3,576 (0,70), 3,626 (0,70), 3,669 (0,70), 3,681 (1,04), 3,701 (1,22), 3,724 (0,87), 3,865 (0,70), 3,940 (0,70), 3,973 (0,70), 3,987 (0,70), 4,171 (0,70), 4,796 (13,22), 5,273 (0,70), 5,388 (0,87), 7,142 (2,43), 7,164 (5,39), 7,183 (3,30), 7,251 (2,26), 7,258 (2,96), 7,264 (3,30), 7,272 (4,35), 7,279 (2,43), 7,287 (1,91), 7,293 (1,74).

Ejemplo 453

(5S)–5–{[(3R,4S)–3,4–Difluoropirrolidin–1–il]carbonil}–2–(4–metoxibencil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona



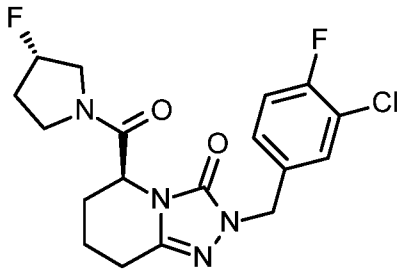
Ácido (5S)–2–(4–Metoxibencil)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (258 mg, 50% de pureza, 425 µmol) se cargó inicialmente en THF (5,0 ml) y HBTU (210 mg, 553 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (220 µl, 1,3 mmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 min, clorhidrato de (3R,4S)–3,4–difluoropirrolidina (73,3 mg, 510 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_18, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 45,0 mg (27% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,70 min; MS (ESIpos): m /z = 393 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,008 (1,34), 0,008 (1,31), 1,251 (0,81), 1,261 (0,45), 1,268 (0,91), 1,274 (0,75), 1,291 (0,69), 1,642 (1,22), 1,666 (1,72), 1,676 (1,72), 1,692 (1,93), 1,704 (2,38), 1,714 (2,23), 1,728 (1,80), 1,909 (1,09), 1,927 (0,81), 1,944 (1,55), 1,970 (0,99), 1,980 (1,58), 1,993 (1,98), 2,001 (1,45), 2,018 (1,24), 2,028 (1,43), 2,036 (1,54), 2,043 (1,48), 2,052 (1,30), 2,063 (1,13), 2,071 (1,21), 2,079 (1,07), 2,088 (0,60), 2,519 (2,90), 2,570 (2,85), 2,583 (3,73), 2,595 (2,10), 2,615 (0,77), 2,626 (1,27), 2,637 (0,61), 2,689 (1,56), 3,441 (0,48), 3,450 (0,85), 3,459 (0,56), 3,483 (1,47), 3,493 (1,43), 3,505 (1,30), 3,514 (1,58), 3,567 (7,32), 3,576 (7,76), 3,586 (7,42), 3,612 (8,16), 3,625 (7,94), 3,644 (6,37), 3,666 (4,04), 3,681 (3,25), 3,688 (2,58), 3,701 (2,92), 3,714 (2,10), 3,754 (1,71), 3,766 (1,50), 3,787 (0,85), 3,800 (0,81), 3,816 (0,49), 3,829 (0,56), 3,835 (0,54), 3,845 (0,73), 3,858 (0,89), 3,864 (1,10), 3,883 (0,53), 3,893 (0,71), 3,906 (1,04), 3,925 (1,06), 3,938 (1,20), 3,953 (0,74), 3,967 (0,87), 3,974 (1,15), 3,988 (1,16), 4,002 (0,75), 4,017 (0,68), 4,130 (0,73), 4,144 (0,83), 4,158 (0,79), 4,171 (1,38), 4,186 (0,90), 4,198 (0,79), 4,214 (0,73), 4,679 (1,11), 4,719 (16,00), 4,727 (8,38), 4,766 (3,94), 4,772 (4,71), 4,777 (3,27), 5,244 (0,73), 5,254 (1,15), 5,266 (1,15), 5,276 (1,25), 5,285 (1,01), 5,296 (0,78), 5,309 (0,68), 5,318 (0,74), 5,329 (0,93), 5,338 (0,94), 5,350 (0,98), 5,365 (0,88), 5,377 (1,23), 5,387 (1,39), 5,399 (1,14), 5,408 (1,13), 5,414 (1,01), 5,427 (0,75), 5,439 (0,71), 5,448 (0,78), 5,458 (0,98), 5,467 (0,94), 5,471 (0,95), 5,480 (1,00), 5,494 (0,74), 5,503 (0,49), 6,871 (7,75), 6,875 (9,87), 6,893 (10,64), 6,896 (10,38), 7,023 (0,51), 7,150 (8,24), 7,158 (9,24), 7,172 (7,28), 7,179 (7,47), 7,278 (0,53).

Ejemplo 454

(5S)–2–(3–cloro–4–fluorobencil)–5–{[(3S)–3–fluoropirrolidin–1–il]carbonil}–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona



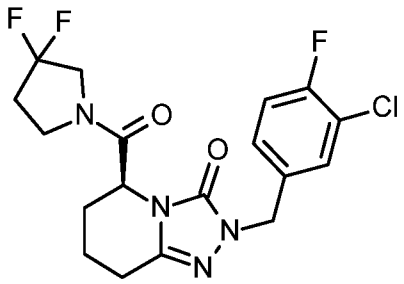
Ácido (5S)–2–(3–cloro–4–fluorobencil)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (60,0 mg, 184 µmol) se cargó inicialmente en THF (2,0 ml) y HBTU (90,8 mg, 239 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (96 µl, 550 µmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 min, clorhidrato de (3S)–3–fluoropirrolidina (27,8 mg, 221 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 39,0 mg (53% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,44 min; MS (ESIpos): m /z = 397 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (1,96), –0,008 (16,00), 0,008 (13,73), 0,146 (1,86), 1,728 (2,22), 1,906 (0,57), 2,088 (1,34), 2,266 (0,77), 2,327 (2,74), 2,366 (2,01), 2,523 (8,52), 2,609 (2,12), 2,669 (3,05), 2,710 (1,96), 3,395 (0,72), 3,493 (0,67), 3,635 (1,91), 3,652 (1,55), 3,719 (0,98), 3,742 (1,50), 3,768 (1,14), 3,853 (1,81), 4,702 (1,08), 4,759 (1,50), 4,820 (10,48), 5,260 (0,88), 5,390 (1,14), 5,515 (0,77), 7,245 (1,70), 7,251 (1,75), 7,373 (2,84), 7,396 (4,34), 7,417 (2,32), 7,431 (2,48), 7,449 (2,43).

Ejemplo 455

(5S)–2–(3–cloro–4–fluorobencil)–5–[(3,3–difluoropirrolidin–1–il)carbonil]–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona



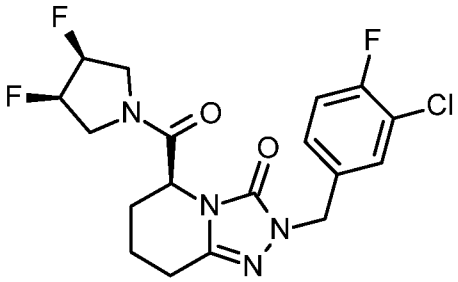
Ácido (5S)–2–(3–cloro–4–fluorobencil)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (60,0 mg, 184 µmol) se cargó inicialmente en THF (2,0 ml) y HBTU (90,8 mg, 239 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (96 µl, 550 µmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 min, clorhidrato de 3,3–difluoropirrolidina (31,7 mg, 221 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 58,0 mg (76% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,58 min; MS (ESIpos): m /z = 415 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,008 (2,55), 0,008 (1,32), 1,670 (1,23), 1,680 (1,17), 1,692 (1,09), 1,718 (1,53), 1,728 (1,49), 1,980 (1,43), 1,995 (1,50), 2,005 (1,65), 2,011 (1,56), 2,028 (1,19), 2,039 (1,16), 2,047 (1,23), 2,054 (1,17), 2,064 (1,10), 2,073 (2,24), 2,082 (0,88), 2,090 (0,75), 2,366 (0,60), 2,381 (1,02), 2,392 (0,77), 2,410 (1,20), 2,430 (1,27), 2,453 (1,50), 2,524 (3,13), 2,576 (2,70), 2,591 (2,97), 2,607 (3,10), 2,620 (1,50), 2,637 (0,64), 2,650 (0,89), 2,664 (0,57), 3,519 (0,50), 3,531 (1,37), 3,538 (1,52), 3,549 (2,11), 3,559 (2,19), 3,567 (1,25), 3,578 (1,06), 3,669 (1,29), 3,702 (1,46), 3,742 (0,87), 3,764 (0,74), 3,775 (1,80), 3,790 (1,00), 3,808 (2,63), 3,826 (0,68), 3,891 (0,72), 3,910 (1,44), 3,928 (0,83), 3,936 (1,00), 3,954 (0,54), 3,961 (0,49), 3,990 (0,91), 4,005 (0,49), 4,019 (0,64), 4,033 (0,81), 4,061 (0,48), 4,145 (0,56), 4,177 (0,81), 4,202 (0,81), 4,756 (1,32), 4,765 (1,56), 4,771 (1,70), 4,780 (1,35), 4,824 (16,00), 4,838 (1,92), 4,844 (1,80), 4,853 (1,29), 7,220 (1,53), 7,226 (1,67), 7,232 (1,69), 7,241 (2,18), 7,247 (2,07), 7,253 (1,88), 7,258 (1,76), 7,373 (3,79), 7,396 (5,05), 7,418 (3,12), 7,429 (3,04), 7,434 (2,80), 7,447 (2,95), 7,452 (2,59).

Ejemplo 456

(5S)–2–(3–cloro–4–fluorobencil)–5–{[(3R,4S)–3,4–difluoropirrolidin–1–il]carbonil}–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona



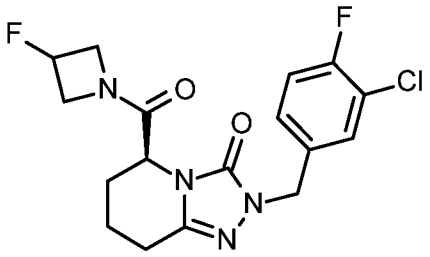
Ácido (5S)–2–(3–cloro–4–fluorobencil)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (60,0 mg, 184 µmol) se cargó inicialmente en THF (2,0 ml) y HBTU (90,8 mg, 239 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (96 µl, 550 µmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 min, clorhidrato de (3R,4S)–3,4–difluoropirrolidina (31,7 mg, 221 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_18, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 53,0 mg (69% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,47 min; MS (ESIpos): m /z = 415 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,150 (0,55), –0,008 (5,05), 0,008 (4,28), 0,146 (0,63), 1,665 (1,23), 1,729 (1,60), 1,971 (1,16), 2,008 (1,55), 2,051 (1,26), 2,073 (4,71), 2,327 (0,99), 2,366 (0,67), 2,569 (2,20), 2,594 (2,20), 2,607 (2,83), 2,649 (0,94), 2,669 (1,09), 2,709 (0,70), 3,489 (1,14), 3,535 (1,14), 3,545 (1,11), 3,577 (0,70), 3,614 (0,85), 3,629 (0,89), 3,684 (1,33), 3,702 (1,48), 3,723 (1,28), 3,755 (1,01), 3,868 (0,84), 3,926 (0,78), 3,939 (0,87), 3,974 (0,78), 3,989 (0,85), 4,172 (0,92), 4,198 (0,67), 4,804 (3,62), 4,823 (16,00), 5,276 (1,02), 5,388 (1,06), 7,235 (2,20), 7,241 (2,32), 7,370 (2,59), 7,374 (2,87), 7,395 (4,42), 7,419 (2,37), 7,430 (3,75), 7,448 (3,63).

Ejemplo 457

(5S)–2–(3–cloro–4–fluorobencil)–5–[(3–fluoroazetidin–1–il)carbonil]–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona



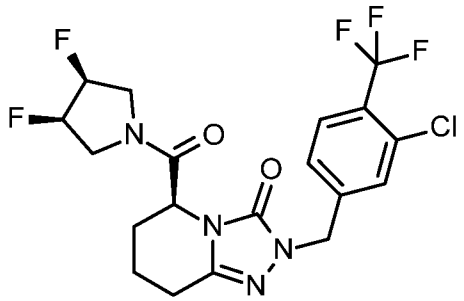
Ácido (5S)–2–(3–cloro–4–fluorobencil)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (60,0 mg, 184 µmol) se cargó inicialmente en THF (2,0 ml) y HBTU (90,8 mg, 239 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (96 µl, 550 µmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 min, clorhidrato de 3–fluoroazetidina (24,7 mg, 221 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_18, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 38,0 mg (54% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,37 min; MS (ESIpos): m /z = 383 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (0,57), 0,008 (3,84), 0,146 (0,49), 1,258 (0,93), 1,681 (2,36), 1,704 (3,76), 1,957 (2,08), 2,028 (1,83), 2,327 (0,80), 2,366 (0,82), 2,523 (4,91), 2,558 (3,01), 2,583 (3,84), 2,597 (5,04), 2,610 (2,50), 2,626 (0,97), 2,639 (1,59), 2,653 (0,69), 2,670 (0,82), 2,710 (0,77), 3,901 (0,73), 3,928 (1,44), 3,958 (1,46), 3,990 (1,41), 4,018 (0,80), 4,158 (0,62), 4,172 (0,71), 4,185 (0,60), 4,225 (1,30), 4,239 (1,30), 4,257 (1,41), 4,267 (1,53), 4,290 (1,46), 4,323 (1,22), 4,352 (0,88), 4,395 (0,88), 4,433 (0,66), 4,457 (0,86), 4,504 (0,75), 4,519 (0,91), 4,544 (3,87), 4,557 (5,50), 4,570 (3,62), 4,597 (0,49), 4,634 (0,62), 4,647 (0,75), 4,684 (0,71), 4,701 (0,64), 4,727 (0,51), 4,824 (16,00), 5,353 (0,88), 5,406 (0,88), 5,496 (0,86), 5,550 (0,82), 7,248 (2,87), 7,372 (3,29), 7,394 (5,26), 7,417 (2,67), 7,437 (3,31), 7,455 (3,12).

Ejemplo 458

(5S)–2–[3–cloro–4–(trifluorometil)bencil]–5–{[(3R,4S)–3,4–difluoropirrolidin–1–il]carbonil}–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona



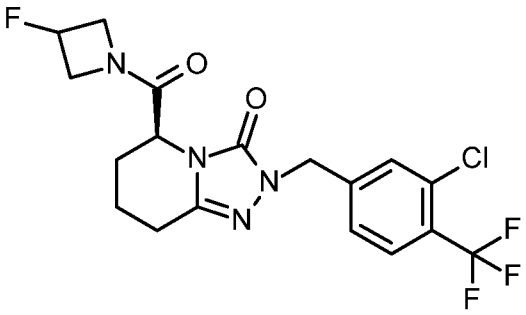
Ácido (5S)–2–[3–cloro–4–(trifluorometil)bencil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (43,8 mg, 117 µmol) se cargó inicialmente en THF (2,0 ml) y HBTU (57,5 mg, 152 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (61 µl, 350 µmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 min, clorhidrato de (3R,4S)–3,4–difluoropirrolidina (20,1 mg, 140 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 34,5 mg (64% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,93 min; MS (ESIpos): m /z = 465 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (0,42), –0,008 (3,58), 0,008 (3,09), 1,226 (0,51), 1,244 (2,93), 1,259 (3,14), 1,274 (1,91), 1,644 (1,11), 1,668 (1,31), 1,689 (0,71), 1,741 (1,61), 1,908 (0,42), 1,947 (0,57), 1,982 (1,26), 2,003 (0,99), 2,020 (1,73), 2,027 (1,86), 2,045 (1,14), 2,062 (1,35), 2,073 (10,23), 2,089 (0,92), 2,098 (1,01), 2,106 (0,86), 2,328 (0,72), 2,366 (0,69), 2,523 (2,61), 2,570 (1,65), 2,581 (2,21), 2,591 (1,59), 2,605 (2,33), 2,618 (3,14), 2,630 (1,74), 2,649 (0,63), 2,661 (1,28), 2,670 (1,10), 2,690 (0,47), 2,710 (0,62), 3,459 (1,13), 3,484 (1,37), 3,493 (1,94), 3,504 (1,68), 3,516 (1,88), 3,527 (2,12), 3,538 (2,52), 3,549 (2,94), 3,558 (2,70), 3,581 (3,49), 3,590 (3,41), 3,619 (4,21), 3,633 (4,46), 3,652 (4,12), 3,666 (4,31), 3,674 (4,64), 3,689 (5,20), 3,705 (4,91), 3,721 (4,10), 3,756 (3,02), 3,769 (2,58), 3,790 (1,77), 3,803 (1,52), 3,831 (1,04), 3,871 (1,29), 3,909 (0,90), 3,929 (1,08), 3,943 (1,17), 3,958 (0,75), 3,979 (1,08), 3,994 (1,05), 4,008 (0,68), 4,022 (0,63), 4,133 (0,65), 4,148 (0,69), 4,161 (0,68), 4,175 (1,07), 4,188 (0,77), 4,201 (0,69), 4,216 (0,62), 4,810 (2,43), 4,822 (3,53), 4,832 (2,28), 4,944 (16,00), 5,266 (0,95), 5,276 (1,04), 5,288 (0,89), 5,299 (0,62), 5,314 (0,71), 5,330 (0,74), 5,338 (0,74), 5,353 (0,83), 5,367 (0,75), 5,389 (1,10), 5,400 (0,87), 5,409 (0,99), 5,419 (0,92), 5,430 (0,71), 5,443 (0,68), 5,452 (0,72), 5,466 (0,74), 5,475 (0,72), 5,482 (0,69), 5,496 (0,60), 7,372 (2,48), 7,391 (2,67), 7,563 (5,75), 7,841 (4,19), 7,861 (3,82).

Ejemplo 459

(5S)–2–[3–cloro–4–(trifluorometil)bencil]–5–[(3–fluoroazetidin–1–il)carbonil]–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona



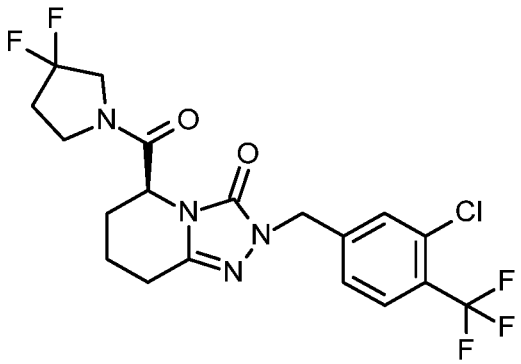
Ácido (5S)–2–[3–cloro–4–(trifluorometil)bencil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (43,8 mg, 117 µmol) se cargó inicialmente en THF (2,0 ml) y HBTU (57,5 mg, 152 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (61 µl, 350 µmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 min, clorhidrato de 3–fluoroazetidina (15,6 mg, 140 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 30,2 mg (58% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,89 min; MS (ESIpos): m /z = 433 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (0,53), 0,146 (0,51), 1,708 (3,04), 1,722 (3,28), 1,971 (2,07), 2,038 (1,83), 2,073 (2,00), 2,327 (0,95), 2,366 (0,68), 2,576 (2,89), 2,594 (3,71), 2,608 (5,08), 2,621 (2,63), 2,637 (1,10), 2,650 (1,74), 2,665 (1,38), 2,710 (0,77), 3,907 (0,79), 3,933 (1,42), 3,963 (1,48), 3,995 (1,47), 4,020 (0,91), 4,175 (0,70), 4,228 (1,29), 4,275 (1,60), 4,295 (1,38), 4,324 (0,95), 4,366 (1,12), 4,400 (0,97), 4,437 (0,73), 4,462 (0,95), 4,524 (0,79), 4,563 (3,93), 4,577 (5,79), 4,589 (3,84), 4,651 (0,74), 4,704 (0,74), 4,945 (16,00), 5,354 (0,91), 5,409 (0,92), 5,497 (0,91), 5,550 (0,92), 7,376 (4,42), 7,396 (4,84), 7,569 (8,14), 7,838 (5,78), 7,859 (5,38).

Ejemplo 460

(5S)–2–[3–cloro–4–(trifluorometil)bencil]–5–[(3,3–difluoropirrolidin–1–il)carbonil]–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona



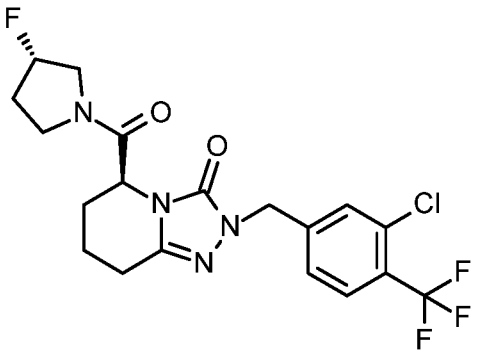
Ácido (5S)–2–[3–cloro–4–(trifluorometil)bencil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (43,8 mg, 117 µmol) se cargó inicialmente en THF (2,0 ml) y HBTU (57,5 mg, 152 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (61 µl, 350 µmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 min, clorhidrato de 3,3–difluoropirrolidina (20,1 mg, 140 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 35,4 mg (65% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,96 min; MS (ESIpos): m /z = 465 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,008 (2,40), 0,008 (2,34), 1,244 (0,81), 1,259 (0,99), 1,273 (0,51), 1,673 (1,17), 1,682 (1,09), 1,696 (0,85), 1,740 (1,46), 1,997 (1,38), 2,012 (1,69), 2,022 (1,79), 2,037 (1,61), 2,049 (1,29), 2,057 (1,23), 2,064 (1,17), 2,073 (1,49), 2,085 (0,85), 2,093 (0,87), 2,100 (0,77), 2,281 (0,61), 2,328 (0,48), 2,366 (0,80), 2,382 (0,99), 2,393 (0,73), 2,411 (1,18), 2,430 (1,12), 2,454 (0,87), 2,519 (3,66), 2,562 (2,91), 2,576 (2,85), 2,587 (3,07), 2,602 (2,51), 2,619 (2,89), 2,631 (1,54), 2,650 (0,62), 2,661 (1,10), 2,670 (0,87), 2,690 (0,52), 2,710 (0,48), 2,885 (1,28), 3,535 (1,31), 3,542 (1,47), 3,553 (2,09), 3,562 (2,29), 3,571 (1,29), 3,582 (1,16), 3,639 (0,45), 3,673 (1,35), 3,707 (1,54), 3,726 (0,90), 3,745 (0,94), 3,779 (1,78), 3,786 (1,32), 3,795 (0,96), 3,812 (2,75), 3,831 (0,74), 3,893 (0,70), 3,911 (1,53), 3,930 (0,84), 3,938 (1,09), 3,956 (0,52), 3,966 (0,48), 3,995 (0,94), 4,009 (0,48), 4,023 (0,66), 4,037 (0,85), 4,065 (0,52), 4,150 (0,56), 4,182 (0,85), 4,207 (0,83), 4,541 (0,47), 4,776 (1,25), 4,785 (1,47), 4,791 (1,72), 4,800 (1,24), 4,847 (1,27), 4,856 (1,53), 4,862 (1,75), 4,871 (1,39), 4,945 (16,00), 7,371 (3,29), 7,392 (3,62), 7,564 (5,98), 7,839 (6,03), 7,860 (5,60).

Ejemplo 461

(5S)–2–[3–cloro–4–(trifluorometil)bencil]–5–{[(3S)–3–fluoropirrolidin–1–il]carbonil}–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona



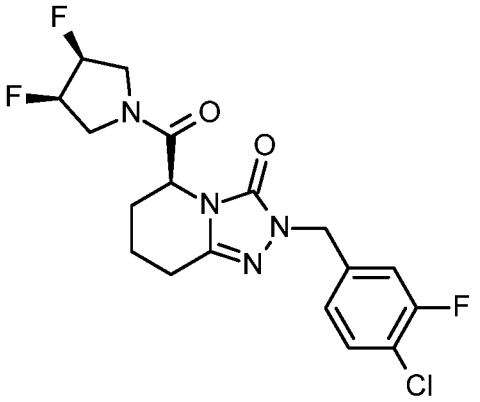
Ácido (5S)–2–[3–cloro–4–(trifluorometil)bencil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (43,8 mg, 117 µmol) se cargó inicialmente en THF (2,0 ml) a temperatura ambiente. Posteriormente, HATU (57,6 mg, 152 µmol) y trietilamina (49 µl, 350 µmol) se añadieron. Después de agitar durante 15 min, clorhidrato de (3S)–3–fluoropirrolidina (17,6 mg, 140 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se mezcló con agua y acetato de etilo. La fase orgánica se removió y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_18, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 44,7 mg (86% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,90 min; MS (ESIpos): m /z = 447 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 0,008 (2,72), 1,733 (2,50), 1,741 (2,71), 1,885 (0,64), 1,920 (0,84), 1,970 (0,43), 2,005 (0,84), 2,036 (1,45), 2,047 (1,38), 2,073 (5,69), 2,085 (2,04), 2,108 (2,42), 2,125 (1,59), 2,140 (1,69), 2,222 (0,93), 2,242 (0,83), 2,256 (0,88), 2,270 (1,25), 2,327 (0,64), 2,366 (0,49), 2,523 (2,19), 2,570 (1,75), 2,580 (1,91), 2,595 (1,62), 2,621 (2,69), 2,665 (1,42), 2,710 (0,48), 3,276 (0,75), 3,351 (0,78), 3,363 (0,72), 3,372 (0,77), 3,398 (0,88), 3,407 (0,88), 3,460 (0,65), 3,469 (0,68), 3,496 (0,90), 3,505 (0,85), 3,611 (0,59), 3,637 (2,74), 3,655 (2,24), 3,661 (2,19), 3,681 (1,85), 3,703 (1,17), 3,726 (1,26), 3,747 (2,22), 3,770 (1,72), 3,788 (1,39), 3,857 (2,72), 4,703 (1,29), 4,712 (1,56), 4,719 (1,59), 4,728 (1,26), 4,761 (1,69), 4,769 (1,88), 4,776 (2,09), 4,785 (1,56), 4,941 (16,00), 5,260 (1,32), 5,391 (1,77), 5,512 (0,96), 7,372 (2,79), 7,393 (3,03), 7,564 (5,99), 7,839 (5,89), 7,859 (5,50).

Ejemplo 462

(5S)–2–(4–cloro–3–fluorobencil)–5–{[(3R,4S)–3,4–difluoropirrolidin–1–il]carbonil}–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona



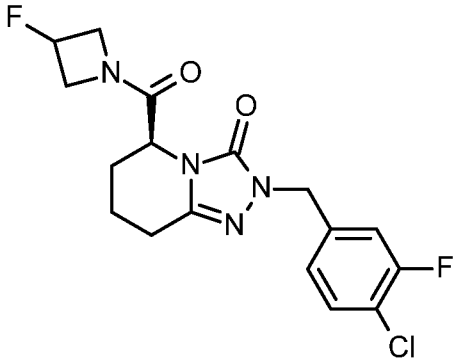
Ácido (5S)–2–(4–cloro–3–fluorobencil)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (80,0 mg, 233 µmol) se cargó inicialmente en THF (2,0 ml) y HBTU (115 mg, 303 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (120 µl, 700 µmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 min, clorhidrato de (3R,4S)–3,4–difluoropirrolidina (40,2 mg, 280 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_18, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 58,0 mg (60% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,48 min; MS (ESIpos): m /z = 415 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (0,47), –0,008 (4,35), 0,008 (4,00), 0,146 (0,45), 1,665 (1,17), 1,699 (0,65), 1,736 (1,42), 1,940 (0,53), 1,973 (1,13), 2,020 (1,52), 2,038 (0,97), 2,048 (1,03), 2,056 (1,13), 2,063 (1,09), 2,073 (1,78), 2,083 (0,83), 2,091 (0,87), 2,099 (0,77), 2,328 (0,69), 2,366 (0,87), 2,523 (2,79), 2,558 (1,86), 2,572 (2,14), 2,582 (1,44), 2,597 (2,04), 2,610 (2,73), 2,621 (1,50), 2,640 (0,57), 2,652 (0,91), 2,665 (0,91), 2,710 (0,81), 3,490 (3,44), 3,500 (2,45), 3,512 (2,10), 3,522 (1,82), 3,533 (1,58), 3,545 (1,54), 3,567 (0,83), 3,576 (0,99), 3,586 (0,75), 3,617 (0,91), 3,630 (1,01), 3,650 (0,63), 3,664 (0,73), 3,672 (0,99), 3,686 (1,56), 3,702 (1,40), 3,719 (1,13), 3,734 (1,11), 3,755 (1,01), 3,765 (0,91), 3,788 (0,55), 3,800 (0,51), 3,868 (0,75), 3,904 (0,57), 3,927 (0,73), 3,941 (0,87), 3,955 (0,49), 3,977 (0,81), 3,991 (0,83), 4,005 (0,51), 4,019 (0,47), 4,131 (0,53), 4,146 (0,59), 4,159 (0,57), 4,172 (0,89), 4,186 (0,63), 4,199 (0,57), 4,214 (0,51), 4,806 (3,42), 4,848 (16,00), 5,265 (0,83), 5,276 (0,93), 5,287 (0,81), 5,298 (0,55), 5,312 (0,63), 5,329 (0,67), 5,337 (0,65), 5,351 (0,75), 5,365 (0,65), 5,388 (0,99), 5,407 (0,91), 5,417 (0,81), 5,428 (0,63), 5,441 (0,59), 5,464 (0,65), 5,472 (0,63), 5,482 (0,65), 5,494 (0,53), 6,947 (0,61), 7,075 (2,08), 7,081 (2,65), 7,101 (2,89), 7,202 (0,65), 7,219 (2,81), 7,244 (2,93), 7,547 (1,88), 7,551 (2,10), 7,567 (3,46), 7,571 (3,84), 7,587 (1,78), 7,591 (2,00).

Ejemplo 463

(5S)–2–(4–cloro–3–fluorobencil)–5–[(3–fluoroazetidin–1–il)carbonil]–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona



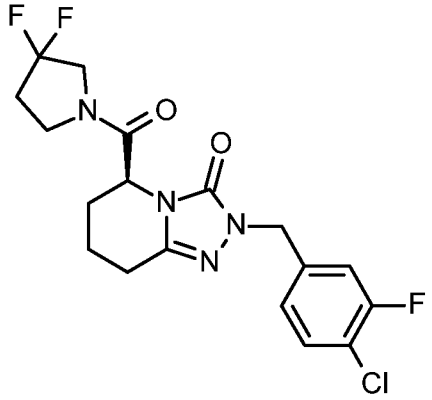
Ácido (5S)–2–(4–cloro–3–fluorobencil)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (80,0 mg, 233 µmol) se cargó inicialmente en THF (2,0 ml) y HBTU (115 mg, 303 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (120 µl, 700 µmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 min, clorhidrato de 3–fluoroazetidina (31,2 mg, 280 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 36,0 mg (40% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,38 min; MS (ESIpos): m /z = 383 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (0,92), –0,008 (8,11), 0,146 (0,92), 1,680 (1,99), 1,704 (3,16), 1,715 (3,24), 1,964 (2,03), 2,029 (1,81), 2,327 (1,35), 2,366 (1,49), 2,523 (5,80), 2,560 (3,34), 2,585 (3,95), 2,599 (5,08), 2,612 (2,70), 2,627 (1,03), 2,641 (1,64), 2,669 (1,49), 2,710 (1,49), 3,899 (0,71), 3,932 (1,42), 3,961 (1,46), 3,989 (1,42), 4,019 (0,85), 4,158 (0,64), 4,172 (0,71), 4,224 (1,21), 4,241 (1,24), 4,271 (1,60), 4,292 (1,42), 4,322 (1,14), 4,360 (0,96), 4,395 (0,85), 4,433 (0,64), 4,459 (0,89), 4,548 (3,52), 4,561 (5,48), 4,573 (3,70), 4,676 (0,75), 4,701 (0,68), 4,849 (16,00), 5,352 (0,89), 5,406 (0,85), 5,495 (0,89), 5,548 (0,89), 7,069 (0,57), 7,086 (4,05), 7,106 (4,41), 7,197 (0,46), 7,226 (3,80), 7,252 (3,95), 7,548 (2,74), 7,568 (5,23), 7,588 (2,60).

Ejemplo 464

(5S)–2–(4–cloro–3–fluorobencil)–5–[(3,3–difluoropirrolidin–1–il)carbonil]–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona



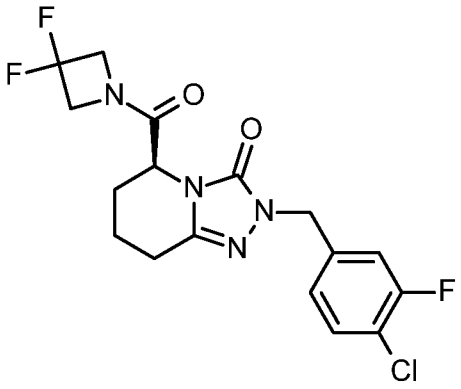
Ácido (5S)–2–(4–cloro–3–fluorobencil)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (80,0 mg, 246 µmol) se cargó inicialmente en THF y HBTU (121 mg, 319 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (130 µl, 740 µmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 min, clorhidrato de 3,3–difluoropirrolidina (42,3 mg, 295 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 32,0 mg (31% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,56 min; MS (ESIpos): m /z = 415 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (0,96), 0,146 (0,93), 1,736 (1,42), 2,013 (1,56), 2,366 (1,99), 2,593 (2,02), 2,609 (2,29), 2,709 (1,46), 3,557 (1,72), 3,670 (1,16), 3,703 (1,19), 3,742 (0,80), 3,774 (1,49), 3,809 (2,12), 3,909 (1,16), 3,935 (0,86), 3,992 (0,86), 4,035 (0,70), 4,178 (0,80), 4,202 (0,73), 4,768 (1,36), 4,848 (16,00), 7,081 (2,72), 7,102 (3,08), 7,217 (2,82), 7,243 (2,78), 7,549 (2,78), 7,569 (5,04), 7,589 (2,45).

Ejemplo 465

(5S)–2–(4–cloro–3–fluorobencil)–5–[(3,3–difluoroazetidin–1–il)carbonil]–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona



Ácido (5S)–2–(4–cloro–3–fluorobencil)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (80,0 mg, 246 µmol) se cargó inicialmente en THF y HBTU (121 mg, 319 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (130 µl, 740 µmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 min, clorhidrato de 3,3–difluoroazetidina (38,2 mg, 295 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 69,0 mg (70% de la teoría) del compuesto del título.

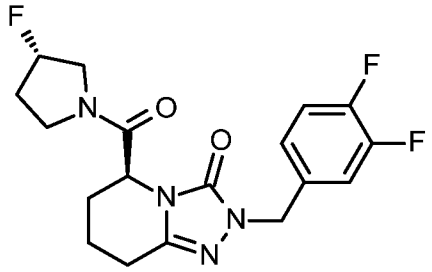
LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,51 min; MS (ESIpos): m /z = 401 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,701 (1,56), 1,711 (2,31), 1,723 (2,92), 1,736 (2,21), 1,960 (0,70), 1,971 (0,73), 1,982 (1,08), 1,995 (1,51), 2,008 (1,34), 2,019 (0,71), 2,026 (0,80), 2,037 (1,03), 2,051 (1,34), 2,061 (1,12), 2,075 (1,16), 2,096 (0,45), 2,561 (1,86), 2,577 (2,07), 2,582 (2,02), 2,596 (2,35), 2,608 (3,23), 2,621 (1,55), 2,635 (0,56), 2,650 (0,89), 2,664 (0,59), 4,336 (0,99), 4,365 (1,68), 4,388 (1,71), 4,419 (1,03), 4,601 (2,22), 4,616 (3,49),

4,628 (2,18), 4,725 (1,04), 4,755 (1,19), 4,785 (0,54), 4,817 (0,56), 4,854 (16,00), 4,875 (1,28), 7,091 (2,53), 7,112 (2,77), 7,228 (2,62), 7,233 (2,47), 7,254 (2,69), 7,258 (2,54), 7,550 (2,83), 7,570 (5,03), 7,590 (2,63).

Ejemplo 466

(5S)–2–(3,4–Difluorobencil)–5–{[(3S)–3–fluoropirrolidin–1–il]carbonil}–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona



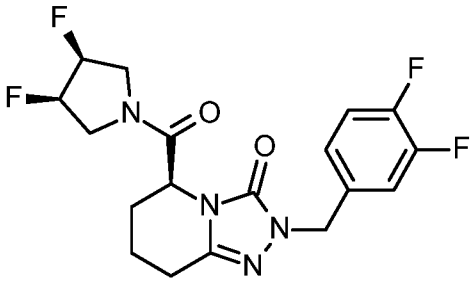
Ácido (5S)–2–(3,4–Difluorobencil)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (60,0 mg, 194 µmol) se cargó inicialmente en THF (2,0 ml) y HBTU (95,6 mg, 252 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (100 µl, 580 µmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 min, clorhidrato de (3S)–3–fluoropirrolidina (29,2 mg, 233 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 42,0 mg (57% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,74 min; MS (ESIpos): m /z = 381 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,008 (1,32), 0,008 (1,00), 1,705 (1,55), 1,731 (2,78), 1,874 (0,56), 1,909 (0,73), 1,969 (0,40), 1,995 (0,87), 2,023 (1,36), 2,048 (1,03), 2,064 (1,30), 2,074 (1,68), 2,090 (1,82), 2,100 (2,07), 2,126 (1,27), 2,136 (1,45), 2,220 (0,82), 2,269 (1,10), 2,328 (0,48), 2,523 (1,88), 2,560 (1,65), 2,570 (1,83), 2,585 (1,51), 2,613 (2,42), 2,654 (0,91), 2,665 (0,74), 3,273 (0,64), 3,292 (0,87), 3,302 (1,28), 3,320 (1,58), 3,330 (1,65), 3,458 (0,74), 3,466 (0,76), 3,493 (0,93), 3,502 (0,85), 3,610 (0,57), 3,634 (2,77), 3,653 (2,15), 3,678 (1,49), 3,697 (1,09), 3,724 (1,18), 3,745 (1,94), 3,768 (1,62), 3,785 (1,30), 3,855 (2,49), 4,686 (1,18), 4,695 (1,42), 4,701 (1,48), 4,710 (1,16), 4,743 (1,56), 4,752 (1,74), 4,758 (1,95), 4,767 (1,44), 4,819 (16,00), 5,259 (1,23), 5,382 (1,53), 5,390 (1,58), 5,511 (0,86), 7,075 (1,88), 7,080 (1,96), 7,091 (1,90), 7,233 (1,60), 7,257 (2,00), 7,281 (1,62), 7,375 (1,67), 7,396 (3,27), 7,402 (1,91), 7,417 (1,81), 7,423 (3,19), 7,444 (1,51).

Ejemplo 467

(5S)–2–(3,4–Difluorobencil)–5–{[(3R,4S)–3,4–difluoropirrolidin–1–il]carbonil}–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona



Ácido (5S)–2–(3,4–Difluorobencil)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (60,0 mg, 194 µmol) se cargó inicialmente en THF (2,0 ml) y HBTU (95,6 mg, 252 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (100 µl, 580 µmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 min, clorhidrato de (3R,4S)–3,4–difluoropirrolidina (33,4 mg, 233 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 65,0 mg (84% de la teoría) del compuesto del título.

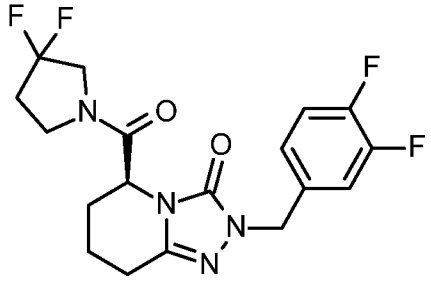
LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,77 min; MS (ESIpos): m /z = 399 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,150 (0,90), –0,008 (10,40), 0,008 (5,42), 0,146 (0,81), 1,652 (1,36), 1,731 (1,54), 1,977 (1,36), 2,010 (2,08), 2,054 (1,54), 2,327 (2,62), 2,366 (3,34), 2,523 (11,66), 2,570 (2,98), 2,580 (2,17),

2,594 (2,53), 2,608 (3,16), 2,650 (1,27), 2,670 (2,44), 2,710 (1,90), 3,456 (0,90), 3,490 (1,45), 3,513 (1,18), 3,545 (1,27), 3,576 (0,90), 3,616 (0,99), 3,630 (0,99), 3,685 (1,63), 3,701 (1,63), 3,724 (1,36), 3,754 (1,18), 3,868 (0,90), 3,940 (0,99), 3,976 (0,90), 3,990 (0,99), 4,174 (0,99), 4,802 (4,07), 4,822 (16,00), 5,276 (0,99), 5,388 (1,18), 7,073 (1,90), 7,230 (1,45), 7,251 (1,81), 7,279 (1,54), 7,377 (1,18), 7,398 (2,53), 7,421 (2,35), 7,447 (0,99).

Ejemplo 468

(5S)–2–(3,4–Difluorobencil)–5–[(3,3–difluoropirrolidin–1–il)carbonil]–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona



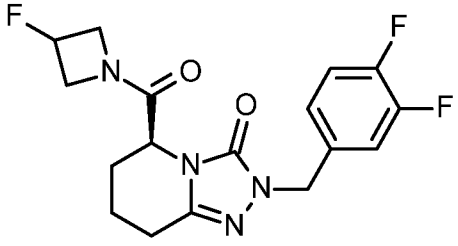
Ácido (5S)–2–(3,4–Difluorobencil)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (60,0 mg, 194 µmol) se cargó inicialmente en THF (2,0 ml) y HBTU (95,6 mg, 252 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (100 µl, 580 µmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 min, clorhidrato de 3,3–difluoropirrolidina (33,4 mg, 233 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 45,0 mg (58% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,81 min; MS (ESIpos): m /z = 399 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (0,73), 0,146 (0,65), 1,243 (1,06), 1,258 (1,14), 1,273 (0,65), 1,670 (1,14), 1,731 (1,39), 2,012 (1,55), 2,328 (1,80), 2,366 (2,29), 2,380 (0,98), 2,408 (1,14), 2,426 (1,14), 2,523 (7,59), 2,567 (3,76), 2,591 (3,02), 2,609 (3,18), 2,669 (2,20), 2,710 (2,12), 3,538 (1,47), 3,559 (2,20), 3,578 (1,14), 3,635 (0,57), 3,670 (1,39), 3,703 (1,55), 3,743 (0,98), 3,774 (1,80), 3,809 (2,61), 3,826 (0,73), 3,889 (0,73), 3,909 (1,47), 3,935 (1,06), 3,954 (0,57), 3,992 (0,98), 4,035 (0,82), 4,061 (0,57), 4,145 (0,65), 4,177 (0,82), 4,203 (0,82), 4,700 (0,41), 4,770 (1,71), 4,779 (1,22), 4,822 (16,00), 4,852 (1,39), 7,082 (1,80), 7,230 (1,39), 7,257 (1,80), 7,283 (1,47), 7,376 (1,47), 7,396 (2,86), 7,423 (2,94), 7,445 (1,39).

Ejemplo 469

(5S)–2–(3,4–Difluorobencil)–5–[(3–fluoroazetidin–1–il)carbonil]–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona



Ácido (5S)–2–(3,4–Difluorobencil)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (60,0 mg, 194 µmol) se cargó inicialmente en THF (2,0 ml) y HBTU (95,6 mg, 252 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (100 µl, 580 µmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 min, clorhidrato de 3–fluoroazetidina (26,0 mg, 233 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 46,0 mg (65% de la teoría) del compuesto del título.

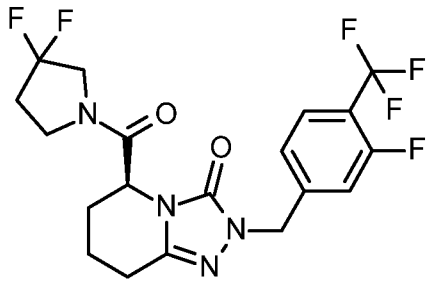
LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,28 min; MS (ESIpos): m /z = 367 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,658 (1,01), 1,671 (1,34), 1,682 (1,98), 1,705 (3,24), 1,715 (3,29), 1,961 (1,99), 1,972 (1,82), 2,008 (1,60), 2,019 (1,65), 2,030 (1,77), 2,073 (1,65), 2,559 (2,65), 2,584 (3,64), 2,598 (4,93), 2,611 (2,51), 2,627 (0,98), 2,640 (1,60), 2,653 (0,71), 2,690 (0,79), 3,900 (0,66), 3,931 (1,37), 3,961 (1,45), 3,991

(1,40), 4,023 (0,80), 4,159 (0,60), 4,175 (0,66), 4,188 (0,54), 4,213 (0,76), 4,227 (1,24), 4,241 (1,20), 4,257 (1,32), 4,270 (1,45), 4,293 (1,44), 4,324 (1,20), 4,355 (0,84), 4,372 (0,70), 4,397 (0,86), 4,434 (0,62), 4,460 (0,86), 4,507 (0,64), 4,522 (0,75), 4,546 (3,49), 4,559 (5,42), 4,571 (3,51), 4,601 (0,49), 4,635 (0,58), 4,649 (0,71), 4,685 (0,64), 4,702 (0,66), 4,713 (0,59), 4,728 (0,52), 4,824 (16,00), 5,354 (0,85), 5,399 (0,75), 5,406 (0,83), 5,497 (0,84), 5,549 (0,83), 7,086 (2,60), 7,239 (1,90), 7,263 (2,53), 7,288 (1,94), 7,374 (1,50), 7,396 (3,14), 7,421 (3,10), 7,443 (1,35).

Ejemplo 470

(5S)–5–[(3,3–Difluoropirrolidin–1–il)carbonil]–2–[3–fluoro–4–(trifluorometil)bencil]–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona



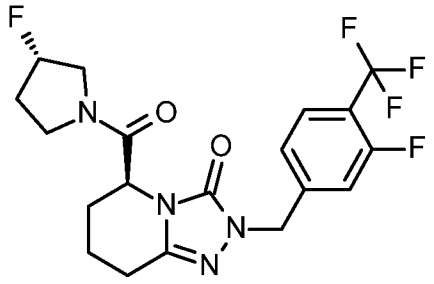
Ácido (5S)–2–[3–Fluoro–4–(trifluorometil)bencil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (60,0 mg, 167 µmol) se cargó inicialmente en THF (2,0 ml) y HBTU (82,3 mg, 217 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (87 µl, 500 µmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 min, clorhidrato de 3,3–difluoropirrolidina (28,8 mg, 200 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 37,0 mg (49% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,92 min; MS (ESIpos): m /z = 449 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (0,99), 0,008 (7,37), 0,147 (0,91), 1,672 (1,29), 1,743 (1,60), 2,015 (2,03), 2,027 (1,90), 2,051 (1,51), 2,328 (1,55), 2,366 (2,33), 2,383 (1,12), 2,410 (1,38), 2,431 (1,29), 2,563 (3,54), 2,578 (3,11), 2,588 (3,54), 2,604 (3,02), 2,620 (3,19), 2,665 (2,11), 2,670 (2,11), 2,710 (1,90), 3,541 (1,68), 3,561 (2,46), 3,572 (1,38), 3,581 (1,29), 3,641 (0,39), 3,674 (1,42), 3,708 (1,68), 3,744 (1,12), 3,779 (1,98), 3,789 (1,29), 3,813 (2,59), 3,833 (0,82), 3,893 (0,73), 3,912 (1,64), 3,937 (1,12), 3,956 (0,52), 3,997 (0,99), 4,025 (0,73), 4,041 (0,91), 4,069 (0,56), 4,151 (0,65), 4,182 (0,91), 4,206 (0,95), 4,237 (0,43), 4,775 (1,42), 4,789 (1,81), 4,799 (1,38), 4,845 (1,34), 4,861 (1,81), 4,870 (1,29), 4,954 (16,00), 7,248 (3,62), 7,268 (4,05), 7,296 (3,62), 7,326 (3,62), 7,759 (2,72), 7,778 (5,18), 7,798 (2,63).

Ejemplo 471

(5S)–5–{[(3S)–3–Fluoropirrolidin–1–il]carbonil}–2–[3–fluoro–4–(trifluorometil)bencil]–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona



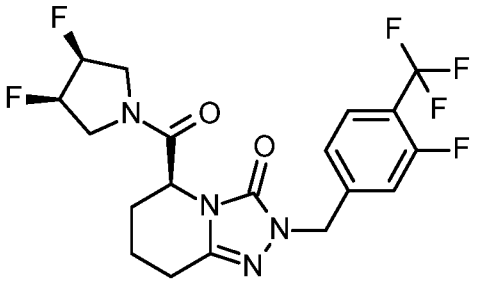
Ácido (5S)–2–[3–Fluoro–4–(trifluorometil)bencil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (60,0 mg, 167 µmol) se cargó inicialmente en THF (2,0 ml) y HBTU (82,3 mg, 217 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (87 µl, 500 µmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 min, clorhidrato de (3S)–3–fluoropirrolidina (25,2 mg, 200 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 44,0 mg (61% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,86 min; MS (ESIpos): m /z = 431 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (0,49), –0,008 (4,64), 0,008 (3,55), 0,146 (0,49), 1,709 (1,39), 1,733 (2,38), 1,744 (2,67), 1,890 (0,58), 1,929 (0,83), 1,970 (0,41), 2,005 (0,85), 2,031 (1,00), 2,040 (1,46), 2,075 (1,75), 2,086 (2,02), 2,104 (2,33), 2,110 (2,33), 2,139 (1,65), 2,222 (0,92), 2,271 (1,22), 2,327 (0,92), 2,366 (0,80), 2,523 (2,92), 2,575 (1,68), 2,582 (1,90), 2,597 (1,63), 2,623 (2,65), 2,666 (1,60), 2,710 (0,75), 3,279 (0,83), 3,353 (0,66), 3,364 (0,68), 3,373 (0,75), 3,400 (0,85), 3,409 (0,85), 3,461 (0,63), 3,471 (0,66), 3,497 (0,88), 3,506 (0,85), 3,611 (0,56), 3,637 (2,72), 3,654 (2,26), 3,681 (1,85), 3,702 (1,12), 3,729 (1,31), 3,751 (1,92), 3,776 (1,68), 3,791 (1,31), 3,858 (2,65), 4,702 (1,24), 4,711 (1,53), 4,718 (1,58), 4,727 (1,26), 4,760 (1,63), 4,769 (1,92), 4,775 (2,14), 4,784 (1,53), 4,950 (16,00), 5,261 (1,29), 5,391 (1,70), 5,512 (0,95), 7,248 (2,87), 7,269 (3,14), 7,297 (3,45), 7,326 (3,48), 7,758 (2,72), 7,778 (5,06), 7,797 (2,55).

Ejemplo 472

(5S)–5–{[(3R,4S)–3,4–Difluoropirrolidin–1–il]carbonil}–2–[3–fluoro–4–(trifluorometil)bencil]–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona



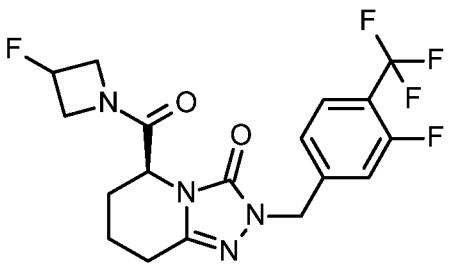
Ácido (5S)–2–[3–Fluoro–4–(trifluorometil)bencil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (60,0 mg, 167 µmol) se cargó inicialmente en THF (2,0 ml) y HBTU (82,3 mg, 217 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (87 µl, 500 µmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 min, clorhidrato de (3R,4S)–3,4–difluoropirrolidina (28,8 mg, 200 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_18, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 43,0 mg (57% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,86 min; MS (ESIpos): m /z = 449 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (1,82), –0,008 (15,01), 0,008 (13,66), 0,146 (1,71), 1,655 (1,45), 1,743 (1,71), 1,982 (1,30), 2,022 (2,03), 2,031 (2,13), 2,064 (1,35), 2,099 (1,14), 2,327 (1,92), 2,366 (2,29), 2,523 (6,13), 2,567 (2,03), 2,582 (2,44), 2,592 (1,71), 2,606 (2,55), 2,619 (3,38), 2,631 (1,92), 2,665 (2,18), 2,670 (2,34), 2,710 (2,18), 3,461 (0,62), 3,495 (1,40), 3,504 (0,94), 3,517 (1,19), 3,526 (1,30), 3,549 (1,09), 3,578 (0,83), 3,620 (0,88), 3,633 (1,04), 3,653 (0,62), 3,675 (1,04), 3,689 (1,97), 3,703 (1,45), 3,723 (1,45), 3,736 (1,40), 3,755 (1,09), 3,766 (1,09), 3,790 (0,62), 3,873 (0,94), 3,908 (0,73), 3,931 (0,88), 3,945 (1,04), 3,960 (0,57), 3,981 (0,94), 3,995 (0,94), 4,010 (0,57), 4,023 (0,57), 4,134 (0,62), 4,149 (0,73), 4,162 (0,68), 4,175 (1,14), 4,189 (0,73), 4,201 (0,68), 4,216 (0,68), 4,821 (3,84), 4,954 (16,00), 5,266 (1,04), 5,276 (1,19), 5,288 (0,99), 5,353 (0,88), 5,389 (1,14), 5,408 (1,14), 5,420 (1,04), 5,431 (0,73), 5,465 (0,83), 7,246 (2,96), 7,267 (3,27), 7,295 (3,27), 7,325 (3,27), 7,760 (2,18), 7,779 (4,05), 7,798 (1,92).

Ejemplo 473

(5S)–5–[(3–Fluoroazetidin–1–il)carbonil]–2–[3–fluoro–4–(trifluorometil)bencil]–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona



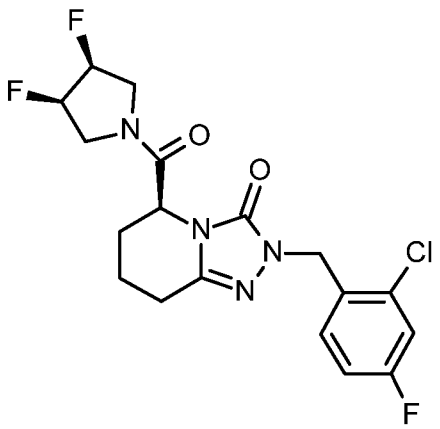
Ácido (5S)–2–[3–Fluoro–4–(trifluorometil)bencil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (60,0 mg, 167 µmol) se cargó inicialmente en THF (2,0 ml) y HBTU (82,3 mg, 217 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (87 µl, 500 µmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 min, clorhidrato de 3–fluoroazetidina (22,4 mg, 200 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 29,0 mg (42% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,82 min; MS (ESIpos): m /z = 417 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (1,06), 0,146 (1,06), 1,674 (1,48), 1,698 (2,17), 1,708 (2,70), 1,723 (3,07), 1,977 (2,12), 2,019 (1,87), 2,041 (1,87), 2,086 (4,07), 2,327 (1,23), 2,366 (1,28), 2,570 (3,04), 2,595 (3,93), 2,609 (5,35), 2,622 (2,79), 2,637 (1,09), 2,651 (1,78), 2,665 (1,64), 2,710 (1,45), 3,908 (0,75), 3,935 (1,45), 3,964 (1,48), 3,995 (1,53), 4,023 (0,92), 4,176 (0,75), 4,230 (1,23), 4,243 (1,20), 4,258 (1,09), 4,276 (1,59), 4,306 (1,37), 4,330 (0,89), 4,367 (1,25), 4,400 (0,98), 4,434 (0,67), 4,463 (0,95), 4,515 (0,67), 4,528 (0,81), 4,565 (3,93), 4,578 (5,71), 4,590 (3,71), 4,654 (0,70), 4,689 (0,72), 4,706 (0,72), 4,732 (0,61), 4,954 (16,00), 5,354 (0,89), 5,408 (0,92), 5,498 (0,92), 5,551 (0,86), 7,252 (4,52), 7,272 (4,88), 7,303 (4,29), 7,332 (4,40), 7,757 (2,70), 7,776 (5,16), 7,796 (2,62).

Ejemplo 474

(5S)–2–(2–cloro–4–fluorobencil)–5–{[(3R,4S)–3,4–difluoropirrolidin–1–il]carbonil}–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona



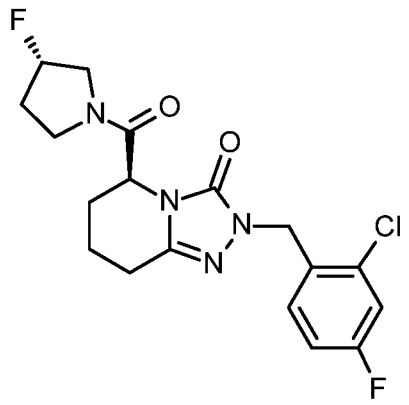
Ácido (5S)–2–(2–cloro–4–fluorobencil)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (63,2 mg, 185 µmol) se cargó inicialmente en THF (3,0 ml) y HBTU (91,4 mg, 241 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (130 µl, 740 µmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 min, clorhidrato de (3R,4S)–3,4–difluoropirrolidina (31,9 mg, 222 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 70,0 mg (91% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,43 min; MS (ESIpos): m /z = 415 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (1,38), –0,008 (13,47), 0,008 (11,40), 0,146 (1,38), 1,666 (2,35), 1,736 (2,79), 1,973 (2,17), 2,009 (3,15), 2,019 (3,44), 2,053 (2,14), 2,060 (2,14), 2,073 (5,00), 2,089 (1,70), 2,327 (1,67), 2,366 (1,12), 2,523 (6,84), 2,567 (4,71), 2,577 (3,40), 2,592 (3,95), 2,607 (5,43), 2,618 (3,11), 2,649 (1,88), 2,669 (2,03), 2,709 (1,34), 3,455 (1,19), 3,489 (2,24), 3,498 (1,77), 3,511 (1,88), 3,521 (1,92), 3,544 (1,99), 3,573 (1,45), 3,616 (1,48), 3,630 (1,63), 3,648 (1,05), 3,671 (1,67), 3,685 (3,19), 3,700 (2,46), 3,719 (2,46), 3,733 (2,28), 3,750 (1,95), 3,763 (1,95), 3,798 (1,01), 3,868 (1,48), 3,907 (1,09), 3,926 (1,45), 3,940 (1,63), 3,955 (1,05), 3,975 (1,52), 3,990 (1,63), 4,005 (1,09), 4,018 (0,94), 4,130 (0,98), 4,145 (1,23), 4,159 (1,12), 4,171 (1,85), 4,185 (1,23), 4,198 (0,98), 4,213 (1,05), 4,796 (4,27), 4,808 (5,97), 4,819 (4,16), 4,868 (16,00), 4,875 (9,59), 4,886 (8,65), 4,926 (1,81), 5,264 (1,63), 5,275 (1,85), 5,287 (1,59), 5,297 (1,16), 5,329 (1,41), 5,351 (1,41), 5,388 (1,99), 5,408 (1,63), 5,457 (1,34), 7,201 (1,30), 7,223 (6,33), 7,228 (6,73), 7,238 (9,38), 7,244 (8,36), 7,248 (9,81), 7,254 (6,91), 7,456 (5,36), 7,479 (5,57).

Ejemplo 475

(5S)–2–(2–cloro–4–fluorobencil)–5–{[(3S)–3–fluoropirrolidin–1–il]carbonil}–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona



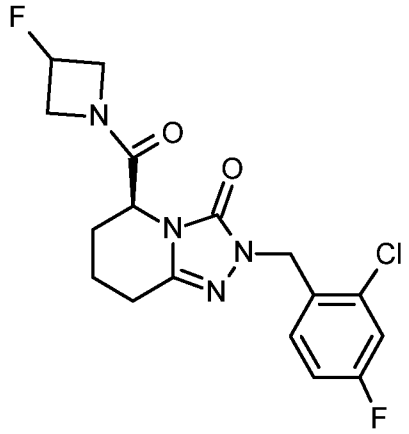
Ácido (5S)–2–(2–cloro–4–fluorobencil)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (63,2 mg, 185 µmol) se cargó inicialmente en THF (3,0 ml) y HBTU (91,4 mg, 241 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (130 µl, 740 µmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 min, clorhidrato de (3S)–3–fluoropirrolidina (27,9 mg, 222 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 63,6 mg (86% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,73 min; MS (ESIpos): m /z = 397 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (1,33), –0,008 (11,31), 0,008 (10,12), 0,146 (1,33), 1,735 (5,83), 1,878 (1,15), 1,911 (1,86), 1,994 (1,64), 2,030 (2,74), 2,064 (2,61), 2,073 (4,69), 2,090 (3,49), 2,101 (3,93), 2,137 (2,78), 2,220 (1,59), 2,268 (2,08), 2,327 (2,03), 2,366 (1,33), 2,558 (4,24), 2,568 (4,15), 2,583 (3,23), 2,612 (4,82), 2,669 (2,78), 2,710 (1,59), 3,272 (1,24), 3,359 (1,46), 3,368 (1,46), 3,395 (1,64), 3,405 (1,68), 3,466 (1,24), 3,493 (1,59), 3,502 (1,55), 3,608 (1,06), 3,633 (4,95), 3,653 (4,24), 3,678 (2,78), 3,695 (2,03), 3,726 (2,48), 3,745 (3,58), 3,768 (2,83), 3,788 (2,43), 3,821 (0,71), 3,855 (4,77), 4,691 (2,30), 4,700 (2,78), 4,706 (2,92), 4,715 (2,30), 4,748 (2,87), 4,757 (3,31), 4,763 (3,76), 4,772 (2,74), 4,823 (3,40), 4,863 (16,00), 4,878 (8,71), 4,885 (9,86), 4,925 (2,21), 5,258 (2,25), 5,390 (2,96), 5,515 (1,72), 5,944 (0,57), 7,199 (1,37), 7,220 (6,81), 7,226 (7,47), 7,241 (8,09), 7,248 (9,15), 7,274 (1,46), 7,456 (5,70), 7,462 (5,57), 7,478 (5,79), 7,483 (5,52).

Ejemplo 476

(5S)–2–(2–cloro–4–fluorobencil)–5–[(3–fluoroazetidin–1–il)carbonil]–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona



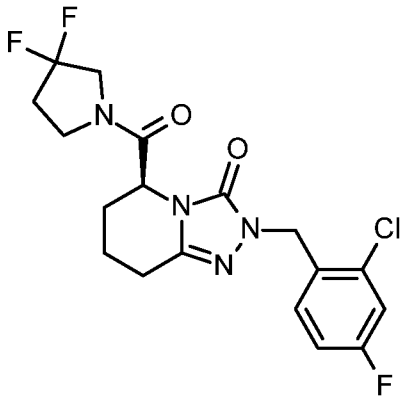
Ácido (5S)–2–(2–cloro–4–fluorobencil)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (63,2 mg, 185 µmol) se cargó inicialmente en THF (3,0 ml) y HBTU (91,4 mg, 241 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (130 µl, 740 µmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 min, clorhidrato de 3–fluoroazetidina (24,8 mg, 222 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 57,0 mg (73% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,70 min; MS (ESIpos): m /z = 383 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,008 (3,58), 0,008 (2,92), 1,688 (2,51), 1,712 (4,48), 1,721 (4,07), 1,964 (2,44), 1,975 (2,30), 2,008 (1,96), 2,019 (2,00), 2,030 (2,15), 2,073 (5,14), 2,327 (0,53), 2,366 (0,51), 2,523 (2,70), 2,581 (3,90), 2,595 (5,88), 2,609 (3,00), 2,624 (1,16), 2,638 (1,95), 2,651 (0,89), 2,670 (0,66), 2,709 (0,55), 3,898 (0,79), 3,927 (1,67), 3,958 (1,70), 3,991 (1,66), 4,018 (0,96), 4,157 (0,70), 4,171 (0,81), 4,187 (0,66), 4,223 (1,42), 4,239 (1,38), 4,252 (1,29), 4,274 (1,71), 4,302 (1,49), 4,334 (0,93), 4,362 (1,42), 4,394 (1,05), 4,431 (0,75), 4,456 (1,03), 4,506 (0,77), 4,520 (0,88), 4,548 (4,00), 4,560 (6,36), 4,573 (4,15), 4,600 (0,64), 4,635 (0,68), 4,649 (0,81), 4,687 (0,81), 4,702 (0,82), 4,728 (0,62), 4,834 (1,19), 4,874 (16,00), 4,884 (6,86), 4,925 (0,82), 5,353 (1,00), 5,406 (1,00), 5,496 (0,99), 5,549 (1,00), 7,202 (1,12), 7,224 (4,47), 7,242 (10,36), 7,258 (7,49), 7,279 (2,00), 7,455 (3,92), 7,461 (3,86), 7,477 (4,01), 7,483 (3,93).

Ejemplo 477

(5S)–2–(2–cloro–4–fluorobencil)–5–[(3,3–difluoropirrolidin–1–il)carbonil]–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona



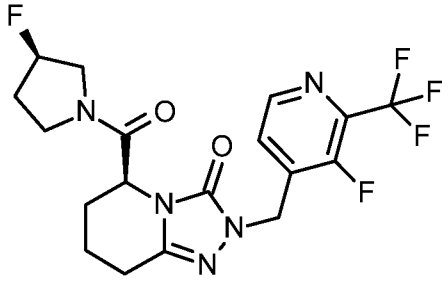
Ácido (5S)–2–(2–cloro–4–fluorobencil)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (63,2 mg, 185 µmol) se cargó inicialmente en THF (3,0 ml) y HBTU (91,4 mg, 241 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (130 µl, 740 µmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 min, clorhidrato de 3,3–difluoropirrolidina (31,9 mg, 222 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 64,5 mg (84% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 1,09 min; MS (ESIpos): m /z = 415 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (1,75), –0,008 (14,84), 0,008 (12,90), 0,146 (1,55), 1,675 (2,23), 1,723 (2,91), 1,911 (0,82), 2,004 (3,30), 2,012 (3,15), 2,039 (2,57), 2,073 (9,41), 2,327 (2,33), 2,366 (2,28), 2,381 (1,89), 2,410 (2,28), 2,430 (2,13), 2,563 (5,62), 2,572 (6,06), 2,587 (5,53), 2,607 (6,01), 2,650 (1,79), 2,670 (2,57), 2,710 (1,99), 3,536 (2,96), 3,556 (4,12), 3,567 (2,33), 3,575 (2,18), 3,636 (0,82), 3,670 (2,47), 3,703 (2,96), 3,740 (1,94), 3,773 (3,25), 3,784 (2,18), 3,809 (4,27), 3,828 (1,21), 3,890 (1,31), 3,909 (2,81), 3,936 (1,99), 3,954 (0,92), 3,993 (1,70), 4,021 (1,31), 4,035 (1,60), 4,063 (0,97), 4,145 (1,12), 4,176 (1,50), 4,201 (1,55), 4,760 (2,47), 4,775 (3,20), 4,785 (2,33), 4,830 (3,35), 4,849 (3,25), 4,868 (15,03), 4,882 (16,00), 4,922 (2,67), 7,199 (1,36), 7,205 (1,36), 7,220 (6,55), 7,226 (7,18), 7,236 (9,31), 7,247 (7,90), 7,252 (9,70), 7,274 (1,65), 7,456 (6,64), 7,462 (6,69), 7,478 (6,50), 7,484 (6,40).

Ejemplo 478

(5S)–5–{[(3R)–3–Fluoropirrolidin–1–il]carbonil}–2–{[3–fluoro–2–(trifluorometil)piridin–4–il]metil}–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona



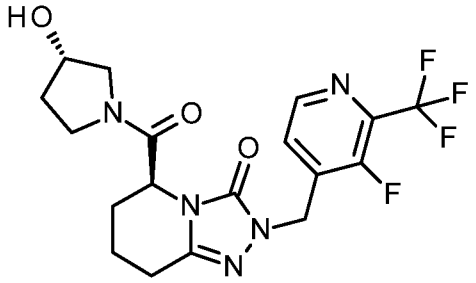
Ácido (5S)–2–{[3–Fluoro–2–(trifluorometil)piridin–4–il]metil}–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (60,0 mg, 167 µmol) se cargó inicialmente en THF (2,0 ml) a temperatura ambiente. Posteriormente, HATU (82,3 mg, 217 µmol) y trietilamina (70 µl, 500 µmol) se añadieron. Después de agitar durante 15 min, clorhidrato de (3R)–3–fluoropirrolidina (25,1 mg, 200 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se mezcló con agua y acetato de etilo. La fase orgánica se removió y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 37,0 mg (52% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,31 min; MS (ESIpos): m /z = 432 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (0,80), –0,008 (12,00), 0,008 (8,00), 0,146 (0,80), 1,655 (0,80), 1,760 (0,80), 2,016 (2,00), 2,027 (1,60), 2,072 (2,00), 2,101 (0,80), 2,128 (0,80), 2,263 (0,40), 2,324 (1,60), 2,329 (2,40), 2,333 (1,60), 2,367 (2,00), 2,410 (0,40), 2,520 (16,00), 2,524 (14,00), 2,558 (2,80), 2,584 (1,60), 2,595 (1,20), 2,615 (1,20), 2,626 (2,00), 2,638 (1,20), 2,666 (2,40), 2,671 (3,20), 2,711 (2,00), 3,136 (0,40), 3,176 (0,80), 3,209 (0,80), 3,383 (3,20), 3,458 (0,80), 3,528 (2,00), 3,551 (1,60), 3,578 (1,20), 3,603 (2,00), 3,659 (0,80), 3,684 (0,40), 3,748 (0,40), 3,787 (0,40), 3,919 (0,40), 3,942 (0,80), 3,983 (0,40), 4,013 (0,40), 4,043 (0,40), 4,841 (0,80), 4,855 (1,20), 4,866 (0,80), 4,890 (0,80), 5,068 (6,40), 5,272 (0,40), 5,348 (0,40), 5,400 (0,40), 5,481 (0,40), 7,561 (2,00), 8,564 (2,80), 8,575 (2,80).

Ejemplo 479

(5S)–2–{[3–Fluoro–2–(trifluorometil)piridin–4–il]metil}–5–{[(3S)–3–hidroxipirrolidin–1–il]carbonil}–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona



Ácido (5S)–2–{[3–Fluoro–2–(trifluorometil)piridin–4–il]metil}–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (30,0 mg, 83,3 µmol) se cargó inicialmente en THF (2,0 ml) a temperatura ambiente. Posteriormente, HBTU (37,9 mg, 99,9 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (44 µl, 250 µmol) se añadieron. Después de agitar durante 15 min, (3S)–pirrolidin–3–ol (9,43 mg, 108 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se mezcló con agua y acetato de etilo. La fase orgánica se removió y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 17,0 mg (48% de la teoría) del compuesto del título.

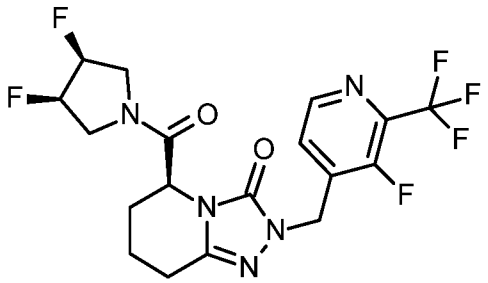
LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,09 min; MS (ESIpos): m /z = 430 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (1,30), –0,008 (10,80), 0,008 (9,76), 0,146 (1,30), 1,406 (2,34), 1,672 (2,21), 1,750 (4,42), 1,850 (2,47), 1,860 (2,86), 1,872 (2,60), 1,882 (3,25), 1,985 (3,51), 2,008 (3,25), 2,029 (3,90), 2,039 (4,03), 2,075 (2,47), 2,327 (3,64), 2,366 (2,34), 2,518 (16,00), 2,523 (12,88), 2,565 (4,42), 2,576 (4,16), 2,591 (3,12), 2,624 (5,59), 2,665 (5,20), 2,669 (5,20), 2,674 (3,77), 2,710 (2,47), 3,204 (0,91), 3,236 (1,30), 3,346 (4,94),

3,379 (4,42), 3,398 (2,08), 3,433 (1,56), 3,443 (1,56), 3,455 (2,21), 3,463 (2,73), 3,485 (1,95), 3,575 (2,73), 3,593 (1,95), 3,638 (2,47), 3,649 (3,64), 3,665 (2,34), 3,676 (2,86), 3,756 (0,78), 4,270 (2,60), 4,361 (2,86), 4,710 (2,08), 4,719 (2,47), 4,726 (2,60), 4,734 (2,08), 4,752 (2,21), 4,767 (3,38), 4,775 (2,34), 4,834 (0,91), 4,955 (5,07), 4,963 (6,89), 4,972 (2,08), 5,014 (1,17), 5,065 (15,87), 5,078 (7,93), 5,087 (7,02), 5,106 (1,43), 7,542 (4,03), 7,554 (7,93), 7,567 (4,42), 8,562 (9,76), 8,573 (9,76).

Ejemplo 480

(5S)–5–{[(3R,4S)–3,4–Difluoropirrolidin–1–il]carbonil}–2–{[3–fluoro–2–(trifluorometil)piridin–4–il]metil}–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona



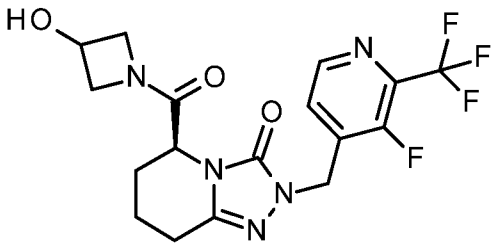
Ácido (5S)–2–{[3–Fluoro–2–(trifluorometil)piridin–4–il]metil}–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (1,19 g, 3,15 mmol) se cargó inicialmente en THF (25 ml) y HBTU (1,55 g, 4,09 mmol) y N,N–diisopropiletilamina (1,6 ml, 9,4 mmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 min, (3R,4S)–3,4–difluoropirrolidina (371 mg, 3,46 mmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 1,04 g (73% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,37 min; MS (ESIpos): m /z = 450 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (0,54), –0,008 (6,70), 0,008 (4,70), 0,146 (0,62), 1,412 (0,79), 1,655 (1,63), 1,747 (1,90), 1,987 (1,56), 2,025 (2,55), 2,034 (2,62), 2,073 (16,00), 2,095 (1,11), 2,102 (1,16), 2,328 (0,62), 2,561 (2,20), 2,576 (2,30), 2,587 (2,97), 2,597 (2,25), 2,612 (3,07), 2,625 (4,03), 2,637 (2,32), 2,669 (1,88), 2,710 (0,47), 3,461 (0,79), 3,495 (1,66), 3,505 (1,19), 3,517 (1,43), 3,527 (1,48), 3,537 (1,26), 3,551 (1,36), 3,581 (0,96), 3,622 (1,04), 3,636 (1,19), 3,655 (0,82), 3,677 (1,24), 3,691 (2,32), 3,704 (1,68), 3,724 (1,88), 3,738 (1,68), 3,755 (1,34), 3,768 (1,43), 3,802 (0,69), 3,873 (1,01), 3,909 (0,84), 3,930 (1,06), 3,944 (1,19), 3,960 (0,74), 3,980 (1,14), 3,995 (1,11), 4,009 (0,72), 4,022 (0,62), 4,131 (0,69), 4,146 (0,79), 4,160 (0,79), 4,172 (1,21), 4,186 (0,91), 4,199 (0,74), 4,214 (0,67), 4,816 (3,24), 4,830 (4,23), 4,840 (2,94), 5,021 (1,34), 5,063 (12,44), 5,074 (6,87), 5,116 (0,89), 5,266 (1,19), 5,276 (1,29), 5,288 (1,16), 5,314 (0,94), 5,329 (0,96), 5,353 (1,01), 5,389 (1,36), 5,408 (1,21), 5,420 (1,21), 5,431 (0,89), 5,444 (0,87), 5,457 (0,99), 7,549 (2,67), 7,561 (4,33), 8,564 (5,98), 8,576 (5,76).

Ejemplo 481

(5S)–2–{[3–Fluoro–2–(trifluorometil)piridin–4–il]metil}–5–[(3–hidroxiazetidin–1–il)carbonil]–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona



Ácido (5S)–2–{[3–Fluoro–2–(trifluorometil)piridin–4–il]metil}–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (30,0 mg, 83,3 µmol) se cargó inicialmente en THF (2,0 ml) a temperatura ambiente. Posteriormente, HBTU (41,1 mg, 108 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (44 µl, 250 µmol) se añadieron. Después de agitar durante 15 min, clorhidrato de azetidin–3–ol (10,9 mg, 99,9 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se mezcló con agua y acetato de etilo. La fase orgánica se removió y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. El

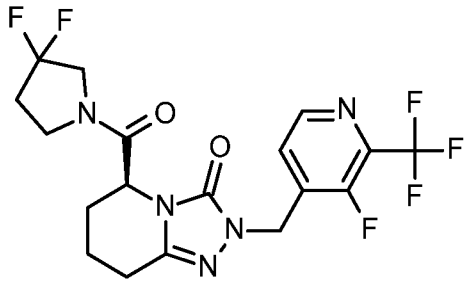
residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Procedimiento 10). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 10,0 mg (29% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,61 min; MS (ESIpos): m /z = 416 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (1,83), –0,008 (16,00), 0,008 (13,26), 0,146 (1,74), 1,962 (0,46), 2,327 (2,74), 2,366 (2,56), 2,523 (9,05), 2,669 (2,65), 2,710 (2,47), 3,187 (0,55), 4,046 (0,46), 4,523 (0,55), 4,550 (0,64), 5,063 (1,74), 7,561 (0,64), 8,559 (0,64).

Ejemplo 482

(5S)–5–[(3,3–Difluoropirrolidin–1–il)carbonil]–2–{[3–fluoro–2–(trifluorometil)piridin–4–il]metil}–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona



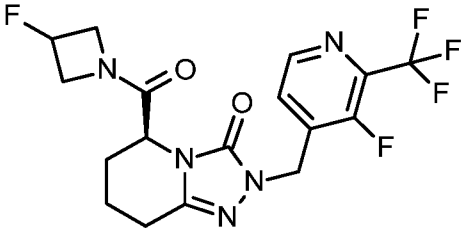
Ácido (5S)–2–{[3–Fluoro–2–(trifluorometil)piridin–4–il]metil}–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (180 mg, 53% de pureza, 266 µmol) se cargó inicialmente en THF (2,4 ml) y HBTU (263 mg, 692 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (280 µl, 1,6 mmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 min, clorhidrato de 3,3–difluoropirrolidina (91,8 mg, 639 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 106 mg (89% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,45 min; MS (ESIpos): m /z = 450 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (0,81), 0,145 (0,69), 1,173 (1,04), 1,191 (0,75), 1,225 (2,76), 1,243 (13,73), 1,259 (16,00), 1,273 (7,74), 1,673 (2,04), 1,748 (2,50), 1,902 (0,95), 1,978 (1,38), 2,019 (3,08), 2,327 (1,53), 2,366 (1,87), 2,382 (1,96), 2,411 (2,36), 2,432 (2,45), 2,455 (2,22), 2,583 (4,23), 2,592 (4,12), 2,608 (4,37), 2,625 (4,72), 2,669 (2,62), 2,710 (0,92), 3,145 (1,27), 3,541 (2,53), 3,560 (3,91), 3,573 (2,13), 3,581 (2,16), 3,641 (1,29), 3,674 (2,27), 3,709 (2,50), 3,744 (1,64), 3,779 (2,91), 3,814 (4,20), 3,833 (1,21), 3,891 (1,21), 3,909 (2,42), 3,936 (1,76), 3,955 (0,83), 3,967 (0,78), 3,997 (1,61), 4,025 (1,12), 4,040 (1,41), 4,067 (0,86), 4,150 (0,83), 4,179 (1,41), 4,205 (1,50), 4,238 (0,55), 4,782 (2,13), 4,797 (2,88), 4,806 (2,07), 4,853 (2,07), 4,868 (2,73), 4,877 (2,13), 5,021 (1,44), 5,063 (13,32), 5,071 (14,39), 5,113 (1,53), 6,513 (0,89), 7,547 (4,03), 7,560 (7,63), 7,573 (4,20), 8,564 (8,86), 8,575 (8,72).

Ejemplo 483

(5S)–5–[(3–Fluoroazetidin–1–il)carbonil]–2–{[3–fluoro–2–(trifluorometil)piridin–4–il]metil}–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona



Ácido (5S)–2–{[3–Fluoro–2–(trifluorometil)piridin–4–il]metil}–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (30,0 mg, 83,3 µmol) se cargó inicialmente en THF (2,0 ml) y HBTU (41,1 mg, 108 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (44 µl, 250 µmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 min, clorhidrato de 3–fluoroazetidina (11,1 mg, 99,9 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura

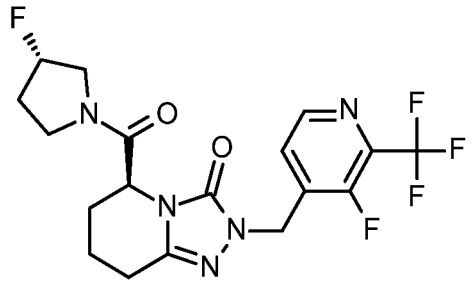
ambiente durante la noche. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 15,0 mg (43% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,73 min; MS (ESIpos): m /z = 418 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,150 (0,74), –0,008 (7,63), 0,008 (6,07), 0,146 (0,74), 1,673 (1,71), 1,683 (2,20), 1,698 (2,34), 1,709 (2,72), 1,730 (3,20), 1,982 (2,42), 1,995 (2,49), 2,020 (2,27), 2,327 (1,45), 2,366 (1,38), 2,523 (5,77), 2,574 (3,20), 2,600 (4,24), 2,614 (6,10), 2,627 (3,20), 2,642 (1,30), 2,656 (2,16), 2,669 (2,46), 2,710 (1,60), 3,909 (0,82), 3,935 (1,64), 3,965 (1,64), 3,997 (1,71), 4,023 (1,00), 4,166 (0,71), 4,178 (0,86), 4,194 (0,67), 4,243 (1,34), 4,278 (1,64), 4,309 (1,60), 4,343 (0,93), 4,371 (1,64), 4,398 (1,12), 4,432 (0,82), 4,460 (1,04), 4,516 (0,74), 4,530 (0,89), 4,572 (4,43), 4,585 (6,55), 4,597 (4,24), 4,634 (0,74), 4,649 (0,82), 4,685 (0,78), 4,702 (0,78), 4,726 (0,63), 5,023 (0,78), 5,065 (16,00), 5,115 (0,63), 5,355 (1,00), 5,408 (1,00), 5,497 (1,04), 5,551 (1,04), 7,556 (4,09), 7,569 (7,74), 7,581 (4,28), 8,561 (6,96), 8,573 (7,00).

Ejemplo 484

(5S)–5–{[(3S)–3–Fluoropirrolidin–1–il]carbonil}–2–{[3–fluoro–2–(trifluorometil)piridin–4–il]metil}–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona



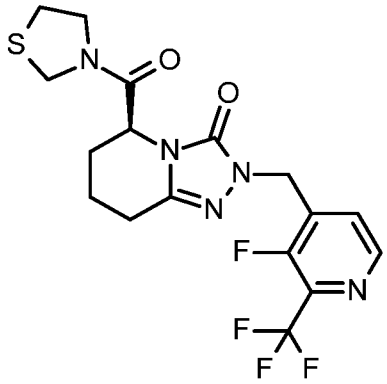
Ácido (5S)–2–{[3–Fluoro–2–(trifluorometil)piridin–4–il]metil}–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (180 mg, 53% de pureza, 266 µmol) se cargó inicialmente en THF (2,4 ml) y HBTU (263 mg, 692 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (280 µl, 1,6 mmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 min, clorhidrato de (3S)–3–fluoropirrolidina (80,3 mg, 639 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 98,9 mg (86% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,31 min; MS (ESIpos): m /z = 432 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (1,74), –0,008 (16,00), 0,008 (13,44), 0,146 (1,64), 1,748 (1,64), 1,934 (0,62), 2,106 (1,64), 2,267 (0,82), 2,327 (2,67), 2,366 (2,15), 2,523 (7,49), 2,587 (1,33), 2,602 (1,13), 2,629 (1,74), 2,669 (3,28), 2,709 (1,95), 3,408 (0,51), 3,462 (0,51), 3,498 (0,62), 3,634 (1,64), 3,652 (1,33), 3,679 (1,13), 3,703 (0,72), 3,751 (1,23), 3,774 (1,13), 3,792 (0,82), 3,857 (1,74), 4,717 (1,13), 4,780 (1,33), 4,790 (1,13), 5,016 (0,92), 5,057 (5,95), 5,071 (4,21), 5,112 (0,62), 5,260 (0,82), 5,393 (1,03), 5,515 (0,62), 7,548 (1,54), 7,561 (3,08), 7,573 (1,74), 8,564 (3,69), 8,575 (3,69).

Ejemplo 485

(5S)–2–{[3–Fluoro–2–(trifluorometil)piridin–4–il]metil}–5–(1,3–tiazolidin–3–ilcarbonil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona



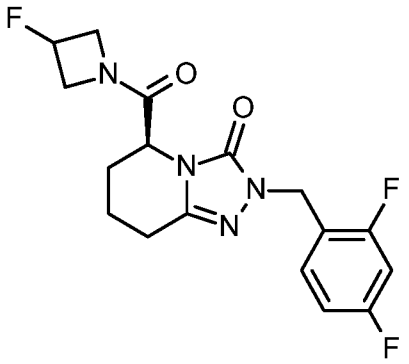
Ácido (5S)–2–{[3–Fluoro–2–(trifluorometil)piridin–4–il]metil}–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (100 mg, 278 µmol) se cargó inicialmente en THF (2,1 ml, 26 mmol) y HBTU (137 mg, 361 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (150 µl, 830 µmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 min, 1,3–tiazolidina (29,7 mg, 333 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_18, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 61,0 mg (51% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,40 min; MS (ESIpos): m /z = 432 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (1,81), –0,008 (16,00), 0,008 (14,45), 0,146 (1,94), 1,622 (0,52), 1,764 (0,65), 2,037 (0,90), 2,327 (2,84), 2,366 (2,45), 2,524 (6,32), 2,566 (2,06), 2,581 (1,42), 2,629 (1,29), 2,669 (3,48), 2,710 (2,71), 3,020 (1,42), 3,036 (0,77), 3,130 (0,90), 3,145 (1,81), 3,160 (1,03), 3,643 (0,52), 3,696 (0,52), 3,801 (0,52), 3,945 (0,52), 4,374 (0,90), 4,400 (1,16), 4,556 (1,03), 4,581 (0,90), 4,614 (0,65), 4,637 (0,77), 4,811 (0,77), 4,833 (0,65), 4,904 (0,65), 4,991 (0,52), 5,067 (3,35), 5,075 (3,61), 7,547 (0,90), 7,560 (1,81), 7,574 (0,90), 8,564 (2,06), 8,576 (2,06).

Ejemplo 486

(5S)–2–(2,4–Difluorobencil)–5–[(3–fluoroazetidin–1–il)carbonil]–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona



Ácido (5S)–2–(2,4–Difluorobencil)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (60,0 mg, 194 µmol) se cargó inicialmente en THF (3,0 ml) y HBTU (95,6 mg, 252 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (140 µl, 780 µmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 min, clorhidrato de 3–fluoroazetidina (26,0 mg, 233 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_18, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 53,1 mg (75% de la teoría) del compuesto del título.

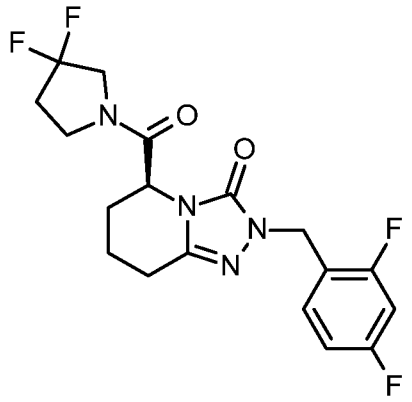
LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,22 min; MS (ESIpos): m /z = 367 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 0,008 (2,45), 1,702 (7,00), 1,942 (3,26), 2,005 (2,78), 2,016 (2,91), 2,073 (5,89), 2,327 (0,68), 2,366 (0,55), 2,524 (5,41), 2,566 (6,11), 2,580 (8,21), 2,593 (4,09), 2,609 (1,51), 2,622 (2,63), 2,635 (1,12), 2,669 (0,79), 2,710 (0,61), 3,760 (0,96), 3,778 (0,79), 3,894 (1,12), 3,923 (2,21), 3,952 (2,34), 3,985 (2,23), 4,016 (1,34), 4,152 (0,98), 4,167 (1,09), 4,180 (0,90), 4,205 (1,25), 4,220 (2,01), 4,235 (1,97), 4,250 (2,15), 4,264 (2,34), 4,287 (2,30), 4,319 (1,99), 4,348 (1,44), 4,391 (1,40), 4,426 (1,03), 4,450 (1,36), 4,496 (1,09), 4,521

(5,41), 4,533 (8,38), 4,546 (5,32), 4,566 (1,23), 4,591 (0,79), 4,629 (0,96), 4,642 (1,12), 4,681 (1,07), 4,697 (1,07), 4,721 (0,88), 4,784 (2,28), 4,822 (16,00), 4,877 (1,42), 5,351 (1,40), 5,405 (1,38), 5,494 (1,36), 5,548 (1,38), 7,056 (2,78), 7,078 (6,02), 7,097 (3,37), 7,219 (2,93), 7,244 (5,67), 7,268 (3,02), 7,284 (2,85), 7,304 (5,87), 7,322 (5,60), 7,343 (2,34).

Ejemplo 487

(5S)–2–(2,4–Difluorobencil)–5–[(3,3–difluoropirrolidin–1–il)carbonil]–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona



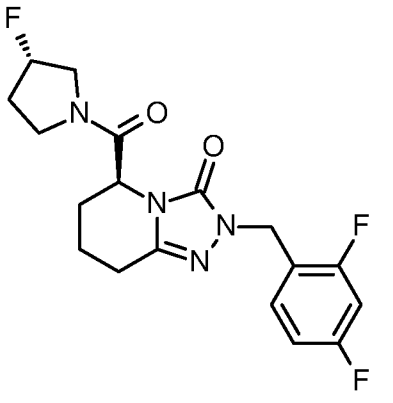
Ácido (5S)–2–(2,4–Difluorobencil)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (60,0 mg, 194 µmol) se cargó inicialmente en THF (3,0 ml) y HBTU (95,6 mg, 252 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (140 µl, 780 µmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 min, clorhidrato de 3,3–difluoropirrolidina (33,4 mg, 233 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 68,6 mg (89% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,42 min; MS (ESIpos): m /z = 399 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,009 (7,97), 1,707 (3,42), 1,991 (3,13), 2,072 (3,13), 2,327 (1,65), 2,365 (1,99), 2,408 (2,33), 2,572 (6,04), 2,590 (6,43), 2,604 (3,99), 2,633 (1,94), 2,669 (1,77), 2,710 (1,77), 3,533 (2,85), 3,544 (4,10), 3,554 (4,38), 3,664 (2,56), 3,697 (2,96), 3,739 (1,59), 3,772 (3,53), 3,804 (5,52), 3,904 (2,90), 3,930 (2,05), 3,989 (1,77), 4,031 (1,59), 4,169 (1,59), 4,196 (1,65), 4,748 (3,19), 4,779 (2,79), 4,817 (16,00), 4,836 (14,92), 4,875 (2,85), 7,059 (2,51), 7,081 (5,47), 7,102 (2,96), 7,218 (3,19), 7,225 (3,07), 7,244 (5,01), 7,268 (3,36), 7,275 (5,07), 7,298 (6,21), 7,315 (5,98), 7,336 (2,62).

Ejemplo 488

(5S)–2–(2,4–Difluorobencil)–5–{[(3S)–3–fluoropirrolidin–1–il]carbonil}–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona



Ácido (5S)–2–(2,4–Difluorobencil)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (60,0 mg, 194 µmol) se cargó inicialmente en THF (3,1 ml) y HBTU (95,6 mg, 252 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (140 µl, 780 µmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 min, clorhidrato de (3S)–

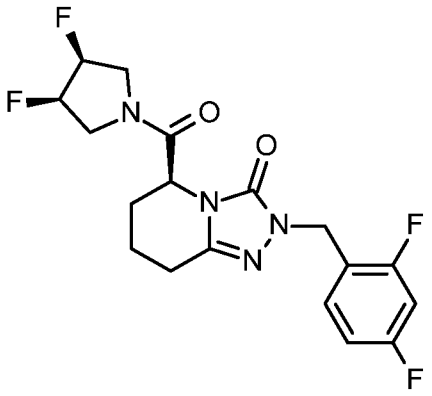
3–fluoropirrolidina (29,2 mg, 233 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 71,0 mg (96% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,26 min; MS (ESIpos): m /z = 381 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (0,47), –0,008 (4,61), 0,008 (3,24), 0,146 (0,44), 1,244 (0,93), 1,259 (0,88), 1,274 (0,58), 1,710 (5,63), 1,721 (6,37), 1,858 (1,32), 1,869 (1,26), 1,882 (1,15), 1,892 (1,62), 1,970 (1,59), 1,984 (1,56), 1,996 (2,22), 2,006 (2,91), 2,019 (2,66), 2,050 (2,52), 2,060 (3,16), 2,073 (10,65), 2,086 (3,81), 2,105 (3,24), 2,123 (2,14), 2,134 (2,58), 2,170 (0,93), 2,189 (0,63), 2,217 (1,70), 2,237 (1,81), 2,266 (2,25), 2,323 (0,93), 2,328 (1,07), 2,366 (1,13), 2,519 (4,01), 2,568 (2,96), 2,591 (4,80), 2,596 (4,97), 2,638 (1,87), 2,670 (1,04), 2,690 (1,78), 2,710 (1,04), 2,731 (0,96), 2,890 (1,29), 3,267 (1,13), 3,286 (1,40), 3,296 (2,09), 3,314 (2,11), 3,324 (1,45), 3,342 (1,23), 3,357 (1,26), 3,365 (1,45), 3,369 (1,29), 3,391 (1,67), 3,400 (1,70), 3,453 (1,29), 3,462 (1,34), 3,489 (1,89), 3,498 (1,73), 3,606 (1,23), 3,631 (6,26), 3,649 (4,50), 3,654 (4,12), 3,674 (2,83), 3,693 (2,42), 3,719 (2,61), 3,740 (4,28), 3,766 (3,51), 3,773 (2,74), 3,782 (2,96), 3,814 (0,80), 3,851 (5,46), 4,491 (2,42), 4,668 (4,34), 4,677 (4,78), 4,683 (4,91), 4,693 (4,14), 4,724 (4,69), 4,734 (5,08), 4,740 (5,57), 4,749 (4,36), 4,773 (4,94), 4,812 (16,00), 4,838 (10,21), 4,877 (3,18), 5,258 (2,69), 5,382 (3,35), 5,389 (3,46), 5,510 (1,95), 5,943 (0,63), 6,954 (0,41), 7,054 (2,58), 7,060 (2,74), 7,075 (5,79), 7,081 (6,37), 7,097 (3,27), 7,102 (3,32), 7,218 (3,10), 7,225 (2,94), 7,243 (5,43), 7,249 (5,05), 7,268 (3,29), 7,274 (4,47), 7,280 (2,52), 7,297 (5,52), 7,302 (4,36), 7,314 (3,68), 7,318 (5,46), 7,335 (1,65), 7,340 (1,84).

Ejemplo 489

(5S)–2–(2,4–Difluorobencil)–5–{[(3R,4S)–3,4–difluoropirrolidin–1–il]carbonil}–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona



Ácido (5S)–2–(2,4–Difluorobencil)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (60,0 mg, 194 µmol) se cargó inicialmente en THF (3,1 ml) y HBTU (95,6 mg, 252 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (140 µl, 780 µmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 min, clorhidrato de (3R,4S)–3,4–difluoropirrolidina (33,4 mg, 233 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 70,3 mg (91% de la teoría) del compuesto del título.

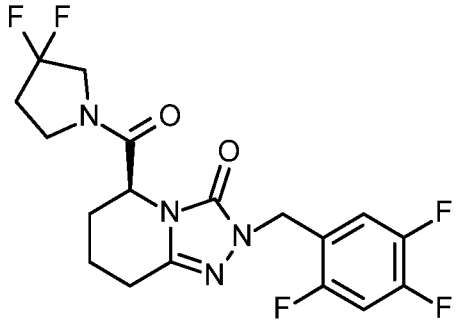
LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,34 min; MS (ESIpos): m /z = 399 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (0,55), –0,008 (5,38), 0,008 (5,26), 0,146 (0,55), 1,021 (0,70), 1,038 (0,74), 1,409 (0,50), 1,637 (2,21), 1,661 (2,91), 1,670 (2,58), 1,697 (2,83), 1,709 (3,33), 1,718 (3,71), 1,732 (3,08), 1,909 (1,50), 1,951 (2,82), 1,959 (2,44), 1,975 (1,85), 1,997 (3,57), 2,021 (2,24), 2,032 (2,52), 2,039 (2,71), 2,047 (2,58), 2,056 (2,19), 2,073 (9,63), 2,082 (1,94), 2,110 (0,67), 2,327 (0,77), 2,562 (4,05), 2,577 (5,02), 2,591 (6,66), 2,602 (3,78), 2,621 (1,42), 2,633 (2,28), 2,645 (1,22), 2,670 (0,89), 2,710 (0,67), 3,440 (0,78), 3,449 (1,35), 3,458 (0,84), 3,483 (2,30), 3,504 (1,67), 3,512 (1,74), 3,521 (2,00), 3,530 (2,80), 3,538 (2,63), 3,563 (1,19), 3,573 (1,72), 3,583 (1,09), 3,611 (1,83), 3,625 (2,06), 3,644 (1,28), 3,658 (1,45), 3,666 (2,06), 3,681 (2,99), 3,699 (3,74), 3,714 (2,35), 3,722 (2,38), 3,731 (2,44), 3,751 (2,28), 3,762 (2,16), 3,784 (1,24), 3,797 (1,17), 3,826 (0,81), 3,856 (1,44), 3,862 (1,78), 3,891 (1,17), 3,898 (1,31), 3,922 (1,80), 3,936 (2,03), 3,951 (1,24), 3,965 (1,42), 3,971 (1,92), 3,985 (1,92), 4,000 (1,20), 4,014 (1,11), 4,125 (1,20), 4,140 (1,39), 4,153 (1,36), 4,167 (2,31), 4,181 (1,49), 4,194 (1,33), 4,209 (1,22), 4,780 (9,35), 4,793 (4,99), 4,817 (16,00), 4,831 (9,32), 4,839 (9,45), 4,870 (1,49), 4,879 (2,33), 5,069 (0,81), 5,244 (1,25), 5,253 (1,99), 5,265 (2,00), 5,275 (2,21), 5,283 (1,78), 5,296 (1,38), 5,309 (1,24), 5,317 (1,27), 5,329 (1,60), 5,337 (1,63), 5,349 (1,70), 5,364 (1,55), 5,374 (2,16), 5,387 (2,41), 5,398 (2,00), 5,406 (1,99), 5,414 (1,78), 5,439 (1,24), 5,447 (1,36), 5,457 (1,70), 5,470 (1,64), 5,479 (1,72), 5,493 (1,25), 5,502 (0,83), 7,057 (2,83),

7,060 (2,85), 7,078 (6,16), 7,081 (6,15), 7,100 (3,50), 7,103 (3,46), 7,220 (2,96), 7,246 (5,77), 7,271 (4,75), 7,293 (4,41), 7,301 (4,41), 7,309 (3,89), 7,317 (4,60), 7,330 (1,78), 7,339 (1,81).

Ejemplo 490

(5S)–5–[(3,3–Difluoropirrolidin–1–il)carbonil]–2–(2,4,5–trifluorobencil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona



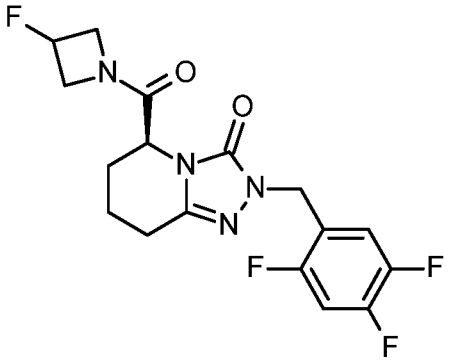
Ácido (5S)–3–Oxo–2–(2,4,5–trifluorobencil)–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (50,0 mg, 153 µmol) se cargó inicialmente en THF (3,0 ml) y HBTU (75,3 mg, 199 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (80 µl, 460 µmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 min, clorhidrato de 3,3–difluoropirrolidina (26,3 mg, 183 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 34,2 mg (54% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,50 min; MS (ESIpos): m /z = 417 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (0,45), –0,008 (4,97), 0,007 (3,87), 0,146 (0,52), 0,966 (0,45), 0,981 (0,45), 1,663 (2,32), 1,688 (1,81), 1,727 (2,84), 1,982 (2,65), 1,995 (3,16), 2,006 (3,42), 2,021 (2,84), 2,034 (2,32), 2,042 (2,39), 2,049 (2,26), 2,059 (2,00), 2,071 (2,00), 2,086 (1,61), 2,327 (1,48), 2,366 (1,74), 2,380 (1,87), 2,409 (2,19), 2,430 (2,19), 2,451 (1,74), 2,560 (5,94), 2,570 (6,97), 2,586 (5,87), 2,604 (6,58), 2,616 (3,16), 2,633 (1,35), 2,646 (2,06), 2,669 (1,81), 2,709 (1,48), 3,530 (2,71), 3,535 (2,90), 3,547 (4,06), 3,556 (4,39), 3,566 (2,52), 3,575 (2,26), 3,636 (0,77), 3,669 (3,29), 3,702 (3,10), 3,737 (2,52), 3,770 (3,42), 3,780 (2,39), 3,788 (1,87), 3,805 (4,65), 3,825 (1,42), 3,835 (0,77), 3,888 (1,35), 3,907 (2,90), 3,925 (1,61), 3,933 (2,06), 3,951 (0,97), 3,961 (0,97), 3,990 (1,87), 4,003 (0,90), 4,018 (1,23), 4,032 (1,68), 4,061 (1,03), 4,143 (1,10), 4,175 (1,68), 4,200 (1,68), 4,230 (0,65), 4,750 (2,39), 4,764 (3,29), 4,774 (2,45), 4,791 (2,19), 4,830 (15,23), 4,845 (16,00), 4,885 (2,52), 7,263 (2,39), 7,280 (2,77), 7,285 (3,16), 7,307 (3,16), 7,312 (2,90), 7,329 (2,45), 7,540 (2,52), 7,556 (2,77), 7,566 (3,87), 7,582 (3,87), 7,591 (2,90), 7,607 (2,65).

Ejemplo 491

(5S)–5–[(3–Fluoroazetidin–1–il)carbonil]–2–(2,4,5–trifluorobencil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona



Ácido (5S)–3–Oxo–2–(2,4,5–trifluorobencil)–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (50,0 mg, 153 µmol) se cargó inicialmente en THF (3,0 ml) y HBTU (75,3 mg, 199 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (80 µl, 460 µmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 min, clorhidrato de 3–fluoroazetidina (20,5 mg, 183 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la

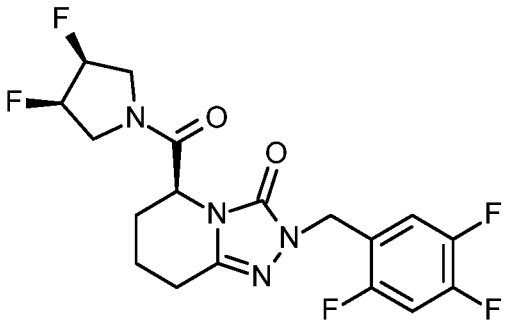
noche. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 27,2 mg (46% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,31 min; MS (ESIpos): m /z = 385 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (1,49), –0,008 (13,66), 0,008 (11,22), 0,146 (1,44), 1,675 (2,84), 1,699 (4,55), 1,709 (4,73), 1,956 (2,93), 1,965 (2,75), 2,023 (2,61), 2,073 (1,58), 2,327 (1,49), 2,366 (1,62), 2,523 (5,72), 2,578 (5,18), 2,593 (7,66), 2,606 (3,97), 2,621 (1,58), 2,635 (2,61), 2,648 (1,22), 2,670 (1,67), 2,710 (1,80), 3,899 (0,99), 3,929 (2,03), 3,959 (2,03), 3,991 (2,07), 4,021 (1,22), 4,158 (0,90), 4,171 (1,04), 4,188 (0,86), 4,224 (1,71), 4,238 (1,71), 4,268 (2,30), 4,290 (2,12), 4,321 (1,71), 4,353 (1,35), 4,392 (1,26), 4,429 (0,95), 4,455 (1,31), 4,505 (0,95), 4,538 (4,64), 4,550 (7,62), 4,562 (4,91), 4,600 (0,77), 4,629 (0,81), 4,648 (0,99), 4,682 (0,99), 4,699 (1,04), 4,794 (1,76), 4,834 (16,00), 4,886 (1,17), 5,353 (1,26), 5,406 (1,22), 5,495 (1,22), 5,550 (1,22), 7,272 (1,89), 7,297 (3,15), 7,315 (3,20), 7,339 (1,89), 7,539 (1,89), 7,564 (3,61), 7,581 (3,65), 7,606 (1,98).

Ejemplo 492

(5S)–5–{[(3R,4S)–3,4–Difluoropirrolidin–1–il]carbonil}–2–(2,4,5–trifluorobencil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona



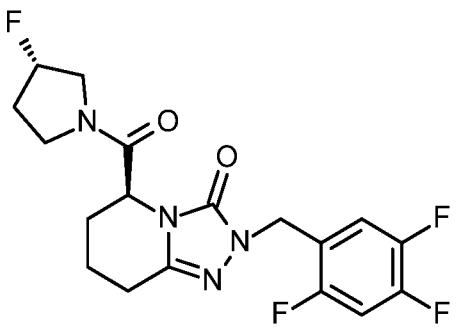
Ácido (5S)–3–Oxo–2–(2,4,5–trifluorobencil)–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (50,0 mg, 153 µmol) se cargó inicialmente en THF (3,0 ml) y HBTU (75,3 mg, 199 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (80 µl, 460 µmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 min, clorhidrato de (3R,4S)–3,4–difluoropirrolidina (26,3 mg, 183 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 29,0 mg (46% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,41 min; MS (ESIpos): m /z = 417 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (1,81), –0,008 (16,00), 0,008 (13,82), 0,146 (1,81), 1,654 (0,75), 1,728 (0,90), 2,012 (0,94), 2,327 (2,07), 2,366 (1,62), 2,523 (6,70), 2,562 (1,69), 2,603 (1,77), 2,645 (0,68), 2,669 (2,11), 2,709 (1,62), 3,487 (1,28), 3,615 (0,60), 3,685 (1,02), 3,699 (0,83), 3,715 (0,75), 3,937 (0,60), 3,987 (0,53), 4,170 (0,56), 4,795 (2,07), 4,830 (4,10), 4,840 (2,52), 4,888 (0,53), 5,387 (0,64), 7,282 (0,98), 7,307 (1,02), 7,537 (0,56), 7,565 (1,20), 7,581 (1,17), 7,605 (0,56).

Ejemplo 493

(5S)–5–{[(3S)–3–Fluoropirrolidin–1–il]carbonil}–2–(2,4,5–trifluorobencil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona



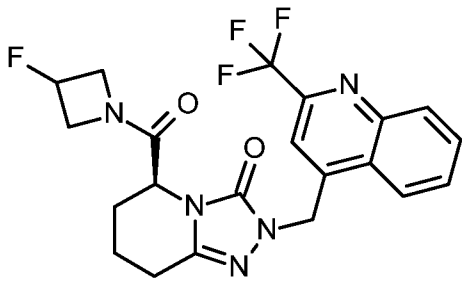
Ácido (5S)–3–Oxo–2–(2,4,5–trifluorobencil)–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (50,0 mg, 153 µmol) se cargó inicialmente en THF (3,0 ml) y HBTU (75,3 mg, 199 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (80 µl, 460 µmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 min, clorhidrato de (3S)–3–fluoropirrolidina (23,0 mg, 183 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 24,7 mg (41% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,35 min; MS (ESIpos): m /z = 399 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (1,39), 0,008 (10,78), 0,146 (1,39), 0,934 (0,70), 1,728 (4,52), 1,910 (1,57), 2,073 (4,35), 2,266 (1,91), 2,327 (4,35), 2,366 (4,52), 2,524 (16,00), 2,580 (2,96), 2,609 (4,35), 2,670 (4,52), 2,710 (4,17), 3,395 (1,57), 3,465 (1,04), 3,493 (1,39), 3,631 (4,70), 3,651 (3,83), 3,697 (1,91), 3,741 (3,30), 3,767 (2,78), 3,851 (4,17), 4,695 (2,43), 4,737 (2,61), 4,752 (3,13), 4,761 (2,43), 4,786 (2,26), 4,825 (11,65), 4,846 (7,65), 4,885 (1,91), 5,259 (2,09), 5,390 (2,61), 5,510 (1,57), 7,263 (2,09), 7,284 (2,78), 7,306 (2,96), 7,329 (1,91), 7,540 (1,91), 7,565 (3,30), 7,582 (3,48), 7,607 (2,09).

Ejemplo 494

(5S)–5–[(3–Fluoroazetidin–1–il)carbonil]–2–{[2–(trifluorometil)quinolin–4–il]metil}–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona



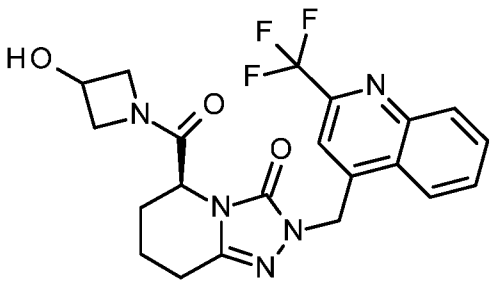
Ácido (5S)–3–Oxo–2–{[2–(trifluorometil)quinolin–4–il]metil}–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (60,0 mg, 153 µmol) se cargó inicialmente en THF (3,0 ml) y HBTU (69,6 mg, 184 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (80 µl, 460 µmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 min, clorhidrato de 3–fluoroazetidina (25,6 mg, 229 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 días. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 63,7 mg (93% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,50 min; MS (ESIpos): m /z = 450 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (1,76), –0,008 (16,00), 0,008 (14,24), 0,146 (1,92), 1,686 (2,08), 1,710 (2,88), 1,988 (2,72), 2,073 (2,56), 2,327 (3,68), 2,366 (3,84), 2,523 (13,60), 2,586 (3,20), 2,598 (5,60), 2,611 (3,20), 2,628 (1,44), 2,641 (2,24), 2,670 (4,16), 2,710 (4,00), 3,943 (1,28), 4,002 (1,60), 4,272 (1,92), 4,298 (1,60), 4,330 (1,44), 4,358 (0,96), 4,407 (1,12), 4,472 (0,96), 4,524 (0,80), 4,608 (3,52), 4,620 (5,12), 4,632 (3,36), 5,356 (0,96), 5,423 (3,04), 5,463 (13,44), 5,472 (6,24), 5,484 (5,44), 5,513 (1,44), 7,747 (9,12), 7,846 (3,52), 7,863 (2,40), 7,948 (3,84), 7,966 (5,92), 7,984 (3,36), 8,214 (7,04), 8,236 (6,08), 8,368 (4,32), 8,389 (4,00).

Ejemplo 495

(5S)–5–[(3–Hidroxiazetidin–1–il)carbonil]–2–{[2–(trifluorometil)quinolin–4–il]metil}–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona



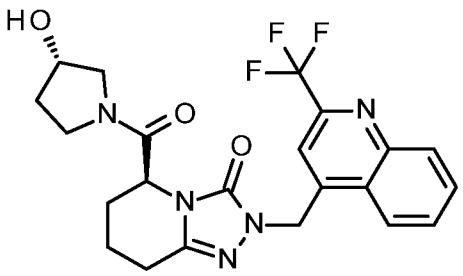
Ácido (5S)–3–Oxo–2–{[2–(trifluorometil)quinolin–4–il]metil}–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (60,0 mg, 153 µmol) se cargó inicialmente en THF (3,0 ml) y HBTU (75,4 mg, 199 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (80 µl, 460 µmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 min, clorhidrato de azetidin–3–ol (20,1 mg, 184 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 días. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 41,4 mg (61% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,29 min; MS (ESIpos): m /z = 448 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (0,53), –0,008 (5,42), 0,008 (4,04), 0,146 (0,53), 1,651 (3,35), 1,717 (4,41), 1,919 (2,45), 1,931 (2,34), 1,944 (3,72), 1,954 (5,95), 1,966 (5,58), 1,998 (3,61), 2,008 (3,72), 2,017 (3,46), 2,073 (1,65), 2,328 (1,17), 2,333 (0,90), 2,367 (1,22), 2,557 (4,04), 2,582 (4,52), 2,594 (8,50), 2,605 (4,62), 2,623 (2,29), 2,635 (3,56), 2,647 (1,65), 2,670 (1,33), 2,711 (1,22), 3,611 (2,82), 3,619 (3,30), 3,637 (3,67), 3,645 (4,47), 3,661 (3,30), 3,676 (3,19), 3,686 (3,14), 3,933 (3,72), 3,945 (4,15), 3,966 (1,01), 4,035 (5,05), 4,054 (6,80), 4,062 (5,48), 4,077 (3,03), 4,115 (2,45), 4,131 (3,03), 4,141 (2,60), 4,156 (2,39), 4,341 (2,50), 4,358 (4,20), 4,379 (2,98), 4,485 (3,03), 4,501 (4,36), 4,518 (7,28), 4,533 (7,44), 4,566 (3,99), 4,582 (8,40), 4,591 (7,71), 4,606 (3,35), 5,413 (2,23), 5,420 (2,18), 5,454 (12,54), 5,461 (13,50), 5,469 (14,41), 5,474 (13,61), 5,510 (2,45), 5,516 (2,34), 5,811 (11,32), 5,826 (5,58), 7,745 (15,63), 7,753 (16,00), 7,829 (3,46), 7,847 (7,97), 7,864 (5,00), 7,945 (7,23), 7,966 (10,79), 7,984 (6,49), 8,214 (13,29), 8,235 (11,48), 8,363 (6,64), 8,373 (7,02), 8,384 (6,43), 8,394 (6,27).

Ejemplo 496

(5S)–5–{[(3S)–3–Hidroxipirrolidin–1–il]carbonil}–2–{[2–(trifluorometil)quinolin–4–il]metil}–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona



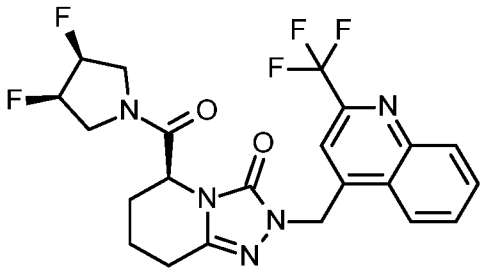
Ácido (5S)–3–Oxo–2–{[2–(trifluorometil)quinolin–4–il]metil}–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (60,0 mg, 153 µmol) se cargó inicialmente en THF (3,0 ml, 37 mmol) y HBTU (75,4 mg, 199 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (80 µl, 460 µmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 min, clorhidrato de (3S)–pirrolidin–3–ol (22,7 mg, 184 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 días. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 62,3 mg (88% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,31 min; MS (ESIpos): m /z = 462 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,008 (3,53), 0,008 (2,56), 1,658 (1,13), 1,670 (1,16), 1,682 (1,13), 1,731 (2,20), 1,741 (2,13), 1,862 (1,43), 1,872 (1,73), 1,884 (1,43), 1,894 (1,83), 1,905 (1,43), 1,928 (0,50), 1,988 (2,20), 2,011 (2,23), 2,021 (2,63), 2,031 (2,56), 2,042 (2,03), 2,054 (1,36), 2,062 (1,56), 2,073 (16,00), 2,328 (0,77), 2,367 (0,57), 2,519 (4,39), 2,523 (4,56), 2,564 (1,66), 2,608 (2,89), 2,620 (1,66), 2,640 (0,96), 2,650 (1,33), 2,665 (1,03), 2,670 (0,96), 2,710 (0,63), 3,209 (0,40), 3,241 (0,60), 3,350 (2,69), 3,379 (2,23), 3,390 (1,20), 3,411 (0,93), 3,443 (0,83), 3,453 (0,86), 3,465 (1,06), 3,473 (1,50), 3,495 (0,93), 3,503 (0,90), 3,569 (1,53), 3,591 (0,93), 3,654 (1,40), 3,665 (2,06), 3,681 (1,50), 3,692 (1,60), 4,276 (1,50), 4,371 (1,60), 4,742 (1,23), 4,750 (1,43), 4,757 (1,53), 4,765 (1,23), 4,783 (1,30), 4,798 (1,70), 4,806 (1,16), 4,864 (0,47), 4,970 (2,10), 5,085 (2,03), 5,406 (1,46), 5,447 (4,79), 5,479 (6,35), 5,520 (1,80), 7,743 (10,31), 7,753 (2,59), 7,758 (1,86), 7,825 (1,53), 7,845 (3,29), 7,863 (2,16), 7,945 (2,96), 7,965 (4,46), 7,984 (2,66), 8,213 (5,52), 8,234 (4,72), 8,366 (2,93), 8,387 (2,79).

Ejemplo 497

(5S)–5–{[(3R,4S)–3,4–Difluoropirrolidin–1–il]carbonil}–2–{[2–(trifluorometil)quinolin–4–il]metil}–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona



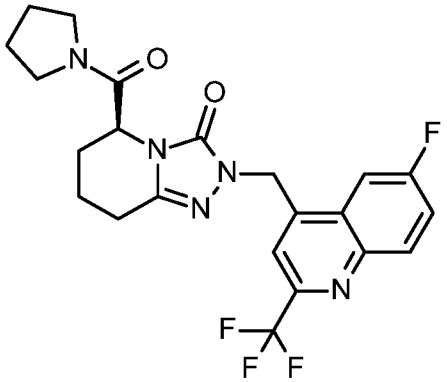
Ácido (5S)–3–Oxo–2–{[2–(trifluorometil)quinolin–4–il]metil}–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (60,0 mg, 153 µmol) se cargó inicialmente en THF (3,0 ml) y HBTU (75,4 mg, 199 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (80 µl, 460 µmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 min, clorhidrato de (3R,4S)–3,4–difluoropirrolidina (26,3 mg, 184 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 días. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 62,0 mg (84% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,60 min; MS (ESIpos): m /z = 482 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (1,71), –0,008 (16,00), 0,008 (11,82), 0,147 (1,50), 1,648 (1,55), 1,733 (1,67), 2,023 (2,46), 2,328 (2,21), 2,367 (1,67), 2,572 (2,42), 2,609 (3,47), 2,670 (2,59), 2,710 (1,75), 3,501 (1,30), 3,522 (1,46), 3,641 (1,09), 3,696 (2,13), 3,729 (2,05), 3,773 (1,30), 3,930 (1,55), 3,978 (1,09), 4,189 (1,09), 4,854 (2,80), 4,867 (3,89), 4,878 (2,92), 5,265 (1,17), 5,357 (1,04), 5,415 (2,42), 5,456 (5,43), 5,464 (5,60), 5,478 (5,35), 5,492 (5,35), 5,534 (1,84), 7,548 (1,17), 7,597 (1,50), 7,627 (1,84), 7,644 (1,09), 7,735 (7,06), 7,743 (8,15), 7,849 (2,92), 7,870 (1,92), 7,946 (3,09), 7,966 (4,89), 7,983 (2,92), 8,215 (6,35), 8,236 (5,31), 8,359 (2,80), 8,367 (3,17), 8,380 (2,76), 8,388 (2,97).

Ejemplo 498

(5S)–2–{[6–Fluoro–2–(trifluorometil)quinolin–4–il]metil}–5–(pirrolidin–1–ilcarbonil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona



Ácido (5S)–2–{[6–Fluoro–2–(trifluorometil)quinolin–4–il]metil}–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (44,0 mg, 107 µmol) se cargó inicialmente en THF (2,0 ml) a temperatura ambiente. Posteriormente, HATU (53,0 mg, 139 µmol) y trietilamina (45 µl, 320 µmol) se añadieron. Después de agitar durante 15 min, pirrolidina (11 µl, 130 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se mezcló con agua y acetato de etilo. La fase orgánica se removió y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 28,6 mg (58% de la teoría) del compuesto del título.

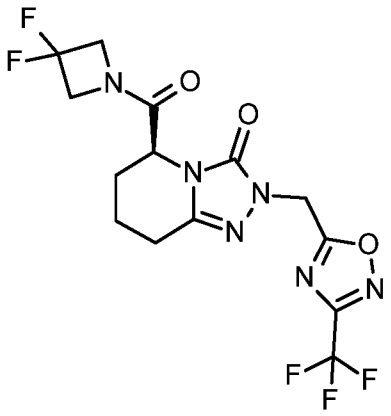
LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,65 min; MS (ESIpos): m /z = 464 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,150 (1,01), 0,146 (1,06), 1,668 (2,28), 1,719 (3,21), 1,764 (2,32), 1,781 (6,04), 1,799 (10,55), 1,816 (8,53), 1,833 (2,66), 1,899 (2,58), 1,916 (7,89), 1,933 (10,26), 1,949 (6,25), 1,966 (1,98), 2,012 (5,91), 2,022 (5,99), 2,035 (3,80), 2,327 (2,62), 2,366 (1,94), 2,569 (3,29), 2,596 (3,08), 2,606 (4,98), 2,618

(3,17), 2,636 (1,60), 2,647 (2,32), 2,669 (2,96), 2,709 (2,07), 3,234 (1,52), 3,251 (3,29), 3,263 (3,29), 3,280 (5,91), 3,333 (3,55), 3,351 (5,78), 3,368 (3,21), 3,380 (3,42), 3,398 (1,60), 3,438 (1,77), 3,456 (3,67), 3,480 (4,64), 3,497 (2,20), 3,612 (2,07), 3,628 (4,56), 3,645 (2,70), 3,653 (3,63), 3,670 (1,65), 4,797 (4,18), 4,811 (5,87), 4,820 (3,93), 5,374 (2,74), 5,415 (12,37), 5,434 (12,50), 5,475 (2,70), 7,797 (16,00), 7,872 (2,53), 7,879 (2,79), 7,894 (4,18), 7,901 (4,69), 7,916 (3,00), 7,923 (3,04), 8,151 (4,98), 8,158 (5,15), 8,177 (5,11), 8,184 (5,02), 8,295 (4,69), 8,309 (4,90), 8,319 (4,73), 8,333 (4,43).

Ejemplo 499

(5S)–5–[(3,3–Difluoroazetidin–1–il)carbonil]–2–{[3–(trifluorometil)–1,2,4–oxadiazol–5–il]metil}–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona



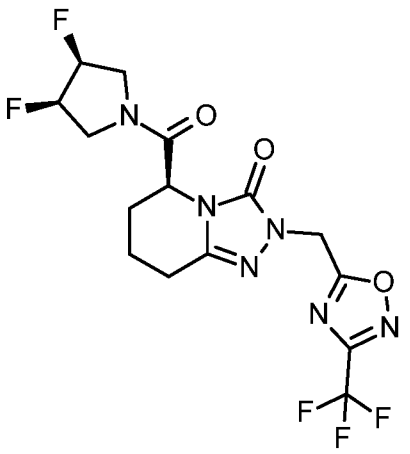
Ácido (5S)–3–Oxo–2–{[3–(trifluorometil)–1,2,4–oxadiazol–5–il]metil}–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (85,0 mg, 82% de pureza, 209 µmol) se cargó inicialmente en THF (3,0 ml) y HBTU (103 mg, 272 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (110 µl, 630 µmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 min, clorhidrato de 3,3–difluoroazetidina (32,5 mg, 251 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 46,8 mg (55% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,73 min; MS (ESIpos): m /z = 409 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,008 (3,49), 0,008 (2,81), 1,723 (2,72), 1,737 (3,89), 1,753 (2,88), 1,766 (1,17), 1,963 (1,10), 1,975 (1,10), 1,987 (1,10), 1,999 (1,76), 2,012 (1,52), 2,023 (0,68), 2,048 (0,75), 2,063 (1,38), 2,083 (1,48), 2,098 (1,38), 2,117 (0,80), 2,327 (0,63), 2,366 (0,84), 2,523 (1,99), 2,576 (0,82), 2,601 (1,90), 2,619 (3,02), 2,629 (2,08), 2,637 (2,32), 2,643 (3,77), 2,657 (1,80), 2,670 (1,12), 2,686 (0,98), 2,700 (0,45), 2,710 (0,89), 4,339 (1,24), 4,376 (2,11), 4,400 (1,27), 4,620 (2,51), 4,635 (3,98), 4,648 (2,51), 4,727 (1,12), 4,758 (1,31), 4,787 (0,68), 4,803 (0,70), 4,835 (1,41), 4,863 (1,31), 5,392 (0,40), 5,437 (16,00), 5,481 (0,45).

Ejemplo 500

(5S)–5–{[(3R,4S)–3,4–Difluoropirrolidin–1–il]carbonil}–2–{[3–(trifluorometil)–1,2,4–oxadiazol–5–il]metil}–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona



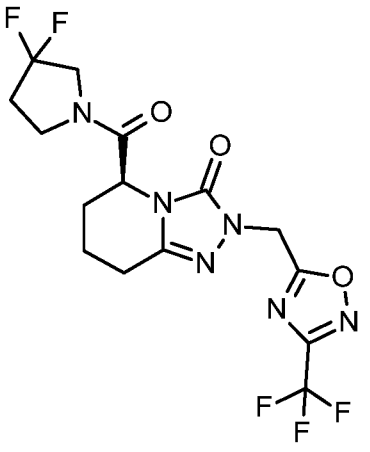
Ácido (5S)–3–Oxo–2–{[3–(trifluorometil)–1,2,4–oxadiazol–5–il]metil}–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (85,0 mg, 82% de pureza, 209 µmol) se cargó inicialmente en THF (3,0 ml) y HBTU (103 mg, 272 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (110 µl, 630 µmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 min, clorhidrato de (3R,4S)–3,4–difluoropirrolidina (36,0 mg, 251 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 49,1 mg (56% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,72 min; MS (ESIpos): m /z = 423 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (0,99), –0,008 (9,46), 0,008 (7,63), 0,146 (0,99), 1,690 (1,73), 1,744 (2,14), 1,972 (1,73), 2,012 (1,52), 2,076 (1,78), 2,111 (1,41), 2,327 (1,83), 2,366 (1,73), 2,522 (5,39), 2,602 (2,09), 2,611 (3,03), 2,626 (3,71), 2,638 (4,65), 2,652 (2,41), 2,669 (2,67), 2,690 (1,31), 2,710 (1,93), 3,456 (0,78), 3,519 (1,52), 3,528 (1,31), 3,538 (1,41), 3,571 (1,05), 3,616 (1,10), 3,630 (1,31), 3,648 (0,73), 3,685 (1,93), 3,705 (1,52), 3,717 (1,52), 3,726 (1,57), 3,743 (1,41), 3,757 (1,41), 3,777 (1,15), 3,870 (1,10), 3,905 (0,89), 3,927 (1,20), 3,942 (1,20), 3,957 (0,84), 3,977 (1,20), 3,991 (1,20), 4,007 (0,78), 4,020 (0,84), 4,126 (0,78), 4,141 (0,84), 4,168 (1,36), 4,181 (0,94), 4,193 (0,89), 4,209 (0,73), 4,819 (3,50), 4,829 (4,34), 4,835 (4,55), 4,844 (3,61), 5,266 (1,25), 5,377 (2,14), 5,416 (16,00), 5,419 (13,91), 5,427 (10,88), 5,470 (1,78).

Ejemplo 501

(5S)–5–[(3,3–Difluoropirrolidin–1–il)carbonil]–2–{[3–(trifluorometil)–1,2,4–oxadiazol–5–il]metil}–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona



Ácido (5S)–3–Oxo–2–{[3–(trifluorometil)–1,2,4–oxadiazol–5–il]metil}–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (85,0 mg, 82% de pureza, 209 µmol) se cargó inicialmente en THF (3,0 ml) y HBTU (103 mg, 272 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (110 µl, 630 µmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 min, clorhidrato de 3,3–difluoropirrolidina (36,0 mg, 251 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las

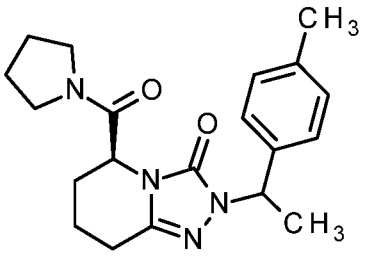
fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 69,8 mg (77% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,44 min; MS (ESIpos): m /z = 423 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (0,41), –0,008 (3,87), 0,008 (3,12), 0,146 (0,41), 1,704 (1,58), 1,719 (1,84), 1,732 (2,09), 1,741 (2,09), 1,978 (1,42), 1,991 (1,56), 2,002 (1,64), 2,013 (1,44), 2,028 (1,46), 2,052 (1,01), 2,063 (1,30), 2,072 (1,66), 2,078 (1,40), 2,088 (1,34), 2,098 (1,09), 2,107 (1,15), 2,327 (0,79), 2,366 (1,13), 2,380 (1,09), 2,408 (1,40), 2,428 (1,38), 2,450 (1,01), 2,568 (2,17), 2,593 (2,88), 2,608 (3,12), 2,617 (2,94), 2,631 (3,44), 2,640 (3,71), 2,652 (1,94), 2,669 (1,44), 2,683 (1,03), 2,710 (0,95), 3,532 (2,57), 3,551 (4,23), 3,570 (2,05), 3,637 (0,47), 3,670 (1,52), 3,704 (1,66), 3,737 (1,50), 3,768 (2,33), 3,786 (1,36), 3,802 (2,11), 3,811 (1,88), 3,830 (0,97), 3,887 (0,87), 3,906 (1,76), 3,925 (1,03), 3,931 (1,22), 3,950 (0,55), 3,965 (0,57), 3,994 (1,09), 4,007 (0,55), 4,022 (0,83), 4,037 (1,01), 4,065 (0,63), 4,146 (0,69), 4,179 (1,03), 4,202 (0,99), 4,235 (0,47), 4,783 (1,44), 4,793 (1,70), 4,798 (1,88), 4,808 (1,38), 4,858 (1,82), 4,873 (2,27), 4,883 (1,46), 5,375 (0,85), 5,419 (15,23), 5,423 (16,00), 5,467 (1,03), 5,632 (0,45).

Ejemplo 502

(5S)–2–[(1RS)–1–(4–Metilfenil)etil]–5–(pirrolidin–1–ilcarbonil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (mezcla diastereomérica, 2 isómeros)



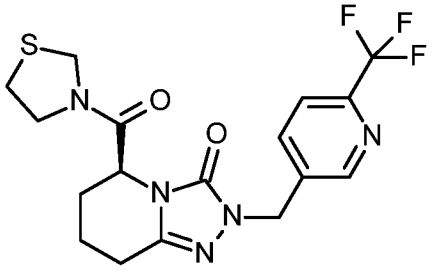
Ácido (5S)–2–[(1RS)–1–(4–Metilfenil)etil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (isómero 1) (58,0 mg, 192 µmol) se cargó inicialmente en THF (2,3 ml) a temperatura ambiente. Posteriormente, HBTU (94,9 mg, 250 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (130 µl, 770 µmol) se añadieron. Después de agitar durante 15 min, pirrolidina (19 µl, 230 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se mezcló con agua y acetato de etilo. La fase orgánica se removió y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex $C_1$8, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 49,8 mg (73% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,46 min; MS (ESIpos): m /z = 355 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (1,79), –0,008 (16,00), 0,008 (13,92), 0,146 (1,84), 1,575 (7,98), 1,593 (8,07), 1,710 (1,84), 1,755 (2,17), 1,772 (3,54), 1,789 (2,64), 1,896 (2,31), 1,912 (3,02), 1,929 (2,12), 2,267 (15,10), 2,327 (2,64), 2,366 (1,89), 2,523 (8,12), 2,615 (1,79), 2,670 (2,78), 2,709 (1,98), 3,214 (1,18), 3,226 (1,13), 3,244 (1,94), 3,261 (1,04), 3,343 (1,42), 3,442 (1,23), 3,467 (1,42), 3,592 (1,37), 4,706 (1,60), 4,716 (1,23), 5,225 (1,94), 5,243 (1,75), 7,108 (2,64), 7,128 (5,71), 7,160 (6,75), 7,180 (2,88).

Ejemplo 503

(5S)–5–(1,3–Thiazolidin–3–ilcarbonil)–2–{[6–(trifluorometil)piridin–3–il]metil}–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona



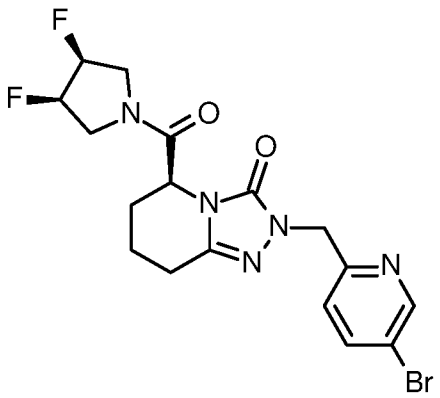
Ácido (5S)–3–Oxo–2–{[6–(trifluorometil)piridin–3–il]metil}–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (100 mg, 292 µmol) se cargó inicialmente en THF (2,0 ml) y HBTU (144 mg, 380 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (150 µl, 880 µmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 min, 1,3–tiazolidina (31,3 mg, 351 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_18, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 36,5 mg (30% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 0,97 min; MS (ESIpos): m /z = 414 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (0,48), –0,008 (3,99), 0,008 (4,42), 0,146 (0,48), 1,619 (0,94), 1,743 (1,45), 1,988 (0,73), 2,020 (1,88), 2,327 (0,94), 2,366 (0,67), 2,567 (2,15), 2,579 (2,06), 2,593 (1,91), 2,613 (2,66), 2,624 (1,54), 2,669 (1,30), 2,710 (0,73), 2,914 (0,42), 3,003 (1,45), 3,019 (3,12), 3,035 (1,72), 3,130 (1,97), 3,146 (4,14), 3,161 (2,21), 3,595 (0,45), 3,611 (0,64), 3,626 (0,82), 3,640 (1,12), 3,655 (0,54), 3,677 (0,60), 3,695 (1,12), 3,712 (0,73), 3,724 (0,60), 3,758 (0,51), 3,773 (0,97), 3,785 (0,88), 3,799 (1,21), 3,814 (0,60), 3,929 (0,57), 3,943 (1,21), 3,958 (0,82), 3,970 (0,94), 3,986 (0,42), 4,371 (1,88), 4,396 (2,42), 4,557 (2,54), 4,583 (2,00), 4,611 (1,42), 4,634 (1,72), 4,809 (1,69), 4,832 (1,42), 4,893 (1,36), 4,972 (1,51), 5,015 (10,37), 5,058 (0,48), 7,910 (15,09), 7,913 (16,00), 8,642 (5,60).

Ejemplo 504

(5S)–2–[(5–Bromopiridin–2–il)metil]–5–{[(3R,4S)–3,4–difluoropirrolidin–1–il]carbonil}–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona



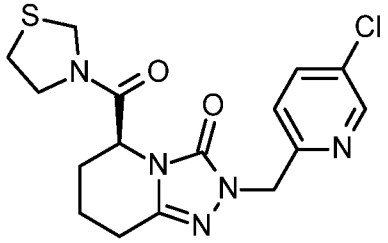
Ácido (5S)–2–[(5–Bromopiridin–2–il)metil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (100 mg, 283 µmol) se cargó inicialmente en THF (23 µl) y clorhidrato de (3R,4S)–3,4–difluoropirrolidina (48,8 mg, 340 µmol) y (200 µl, 1,4 mmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 min, HBTU (140 mg, 368 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_18, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 36,5 mg (30% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 0,97 min; MS (ESIpos): m /z = 442 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) delta [ppm]: –0,149 (1,70), –0,008 (12,77), 0,008 (16,00), 0,146 (1,62), 1,740 (1,45), 2,015 (1,45), 2,073 (2,13), 2,327 (2,89), 2,366 (3,06), 2,571 (2,55), 2,595 (2,30), 2,605 (2,98), 2,648 (1,11), 2,669 (3,06), 2,710 (2,98), 3,491 (1,11), 3,513 (0,94), 3,632 (0,85), 3,687 (1,45), 3,720 (1,19), 3,785 (0,77), 3,946 (0,77), 3,996 (0,68), 4,174 (0,68), 4,808 (2,81), 4,886 (13,53), 5,275 (0,77), 5,385 (0,85), 5,450 (0,60), 7,145 (3,23), 7,165 (3,57), 8,034 (2,64), 8,055 (2,55), 8,650 (3,15).

Ejemplo 505

(5S)–2–[(5–cloropiridin–2–il)metil]–5–(1,3–tiazolidin–3–ilcarbonil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona



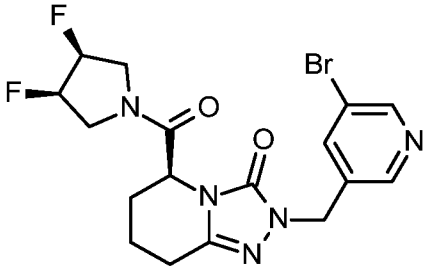
Ácido (5S)–2–[(5–cloropiridin–2–il)metil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (100 mg, 324 µmol) se cargó inicialmente en THF (2,0 ml) y HBTU (160 mg, 421 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (170 µl, 970 µmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 min, 1,3–tiazolidina (34,7 mg, 389 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 45,0 mg (37% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,15 min; MS (ESIpos): m /z = 380 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,008 (2,72), 0,008 (2,67), 1,245 (0,93), 1,261 (1,57), 1,278 (0,76), 1,661 (0,95), 1,746 (1,42), 1,796 (0,77), 1,980 (0,76), 2,016 (1,80), 2,073 (1,11), 2,327 (0,55), 2,524 (1,84), 2,578 (2,03), 2,592 (2,04), 2,610 (2,62), 2,622 (1,51), 2,640 (0,63), 2,652 (0,92), 2,665 (0,84), 2,913 (0,50), 3,002 (1,47), 3,018 (3,08), 3,034 (1,74), 3,130 (2,02), 3,146 (4,22), 3,161 (2,18), 3,596 (0,43), 3,614 (0,67), 3,629 (0,91), 3,644 (1,14), 3,659 (0,60), 3,673 (0,63), 3,690 (1,14), 3,707 (0,71), 3,720 (0,60), 3,761 (0,51), 3,777 (0,94), 3,788 (0,91), 3,803 (1,24), 3,818 (0,61), 3,932 (0,60), 3,947 (1,19), 3,961 (0,83), 3,973 (0,92), 3,989 (0,43), 4,244 (0,93), 4,373 (1,89), 4,399 (2,43), 4,486 (0,45), 4,553 (2,48), 4,578 (1,94), 4,618 (1,41), 4,640 (1,72), 4,808 (1,68), 4,831 (1,34), 4,875 (1,22), 4,891 (1,45), 4,900 (1,35), 4,916 (16,00), 4,958 (1,10), 4,974 (1,11), 7,200 (4,68), 7,221 (5,05), 7,914 (4,06), 7,920 (4,18), 7,935 (3,90), 7,941 (4,01), 8,572 (4,54), 8,578 (4,62).

Ejemplo 506

(5S)–2–[(5–Bromopiridin–3–il)metil]–5–{[(3R,4S)–3,4–difluoropirrolidin–1–il]carbonil}–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona



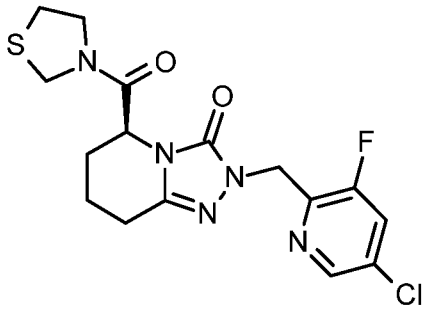
Ácido (5S)–2–[(5–Bromopiridin–3–il)metil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (100 mg, 283 µmol) se cargó inicialmente en THF (1,7 ml) y HBTU (140 mg, 368 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (250 µl, 1,4 mmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 min, clorhidrato de (3R,4S)–3,4–difluoropirrolidina (48,8 mg, 340 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 51,1 mg (41% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,19 min; MS (ESIpos): m /z = 442 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (0,64), –0,008 (5,43), 0,008 (5,61), 0,146 (0,67), 1,664 (0,94), 1,732 (1,25), 2,014 (1,37), 2,051 (1,07), 2,067 (0,90), 2,086 (0,77), 2,327 (0,97), 2,366 (0,94), 2,382 (0,97), 2,412 (1,01), 2,431 (0,99), 2,454 (0,88), 2,572 (3,14), 2,583 (2,36), 2,598 (2,26), 2,614 (2,51), 2,669 (1,31), 2,710 (0,71), 3,532 (1,05), 3,541 (1,22), 3,550 (1,83), 3,562 (2,06), 3,580 (0,92), 3,670 (1,18), 3,704 (1,31), 3,746 (0,75), 3,779 (1,91), 3,809 (2,08), 3,826 (0,69), 3,893 (0,60), 3,911 (1,31), 3,937 (0,99), 3,956 (0,54), 3,990 (0,82), 4,018 (0,56), 4,033 (0,77), 4,061 (0,47), 4,149 (0,45), 4,181 (0,75), 4,206 (0,71), 4,765 (1,03), 4,780 (1,44), 4,790 (1,12), 4,837 (1,12), 4,852 (1,50), 4,861 (1,12), 4,905 (16,00), 7,887 (3,24), 7,892 (5,73), 7,897 (3,52), 8,446 (5,61), 8,450 (5,65), 8,639 (5,35), 8,644 (5,37).

Ejemplo 507

(5S)–2–[(5–cloro–3–fluoropiridin–2–il)metil]–5–(1,3–tiazolidin–3–ilcarbonil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona



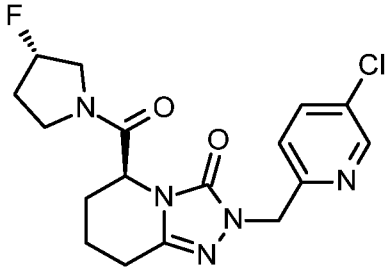
Ácido (5S)–2–[(5–cloro–3–fluoropiridin–2–il)metil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (100 mg, 306 µmol) se cargó inicialmente en THF (4,6 ml) y HBTU (139 mg, 367 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (160 µl, 920 µmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 min, 1,3–tiazolidina (35,5 mg, 398 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_18, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 40,0 mg (33% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,19 min; MS (ESIpos): m /z = 398 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (1,06), –0,008 (9,48), 0,008 (8,72), 0,147 (1,06), 1,653 (2,73), 1,711 (4,09), 1,949 (2,12), 1,983 (4,70), 2,046 (3,03), 2,073 (3,49), 2,327 (2,88), 2,366 (0,76), 2,470 (2,35), 2,525 (8,95), 2,569 (7,73), 2,581 (4,40), 2,599 (1,97), 2,612 (2,65), 2,670 (3,11), 2,710 (1,14), 2,744 (0,76), 2,800 (0,91), 2,998 (3,79), 3,014 (8,27), 3,030 (4,63), 3,128 (5,31), 3,144 (11,37), 3,159 (5,84), 3,610 (1,44), 3,625 (2,27), 3,640 (3,03), 3,663 (1,82), 3,681 (3,11), 3,698 (1,82), 3,711 (1,44), 3,752 (1,36), 3,767 (2,58), 3,780 (2,27), 3,794 (3,18), 3,810 (1,59), 3,924 (1,59), 3,940 (3,18), 3,952 (2,20), 3,966 (2,35), 3,981 (1,14), 4,367 (5,00), 4,392 (6,82), 4,543 (6,67), 4,568 (5,23), 4,609 (3,72), 4,632 (4,40), 4,797 (4,32), 4,820 (3,64), 4,859 (3,79), 4,900 (5,61), 4,905 (5,84), 4,939 (16,00), 4,943 (15,17), 4,991 (11,98), 5,030 (4,85), 8,089 (8,42), 8,094 (8,95), 8,113 (8,87), 8,118 (8,95), 8,478 (9,33), 8,482 (9,25).

Ejemplo 508

(5S)–2–[(5–cloropiridin–2–il)metil]–5–{[(3S)–3–fluoropirrolidin–1–il]carbonil}–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona



Ácido (5S)–2–[(5–cloropiridin–2–il)metil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (100 mg, 324 µmol) se cargó inicialmente en THF (2,0 ml) y HBTU (160 mg, 421 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (280 µl, 1,6 mmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 min, clorhidrato de (3S)–3–fluoropirrolidina (48,8 mg, 389 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_18, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 67,0 mg (54% de la teoría) del compuesto del título.

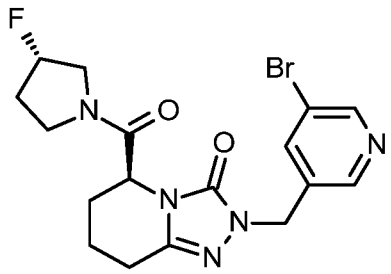
LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,06 min; MS (ESIpos): m /z = 380 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (0,82), –0,008 (6,88), 0,008 (6,28), 0,146 (0,82), 1,743 (4,02), 1,883 (0,88), 1,930 (1,00), 1,997 (1,06), 2,031 (1,66), 2,109 (2,66), 2,138 (2,02), 2,269 (1,42), 2,327 (1,63), 2,366 (0,69), 2,572 (2,81), 2,588 (2,17), 2,612 (3,32), 2,654 (1,30), 2,669 (1,87), 2,709 (0,69), 2,881 (0,42), 3,276 (1,24), 3,350 (1,18), 3,372 (1,03), 3,399 (1,12), 3,407 (1,09), 3,469 (0,91), 3,496 (1,12), 3,505 (1,09), 3,612 (0,72), 3,636 (3,38), 3,655 (2,90), 3,681 (1,87), 3,697 (1,36), 3,732 (2,17), 3,752 (2,35), 3,778 (1,99), 3,794 (1,57), 3,860 (3,29), 4,695

(1,54), 4,704 (1,93), 4,710 (2,14), 4,720 (1,57), 4,752 (2,11), 4,761 (2,32), 4,767 (2,66), 4,776 (1,96), 4,865 (1,21), 4,906 (16,00), 4,913 (11,14), 4,955 (0,91), 5,259 (1,66), 5,389 (2,05), 5,516 (1,09), 5,944 (0,39), 7,200 (6,85), 7,221 (7,37), 7,913 (5,80), 7,920 (5,89), 7,934 (5,40), 7,941 (5,68), 8,572 (6,67), 8,578 (6,70).

Ejemplo 509

(5S)–2–[(5–Bromopiridin–3–il)metil]–5–{[(3S)–3–fluoropirrolidin–1–il]carbonil}–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona



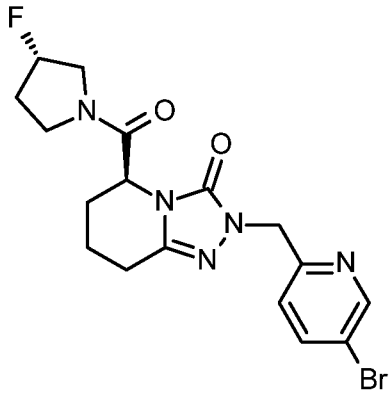
Ácido (5S)–2–[(5–Bromopiridin–3–il)metil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (100 mg, 283 µmol) se cargó inicialmente en THF (1,7 ml) y HBTU (140 mg, 368 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (250 µl, 1,4 mmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 min, clorhidrato de (3S)–3–fluoropirrolidina (42,7 mg, 340 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 42,7 mg (36% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,05 min; MS (ESIpos): m /z = 424 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (1,52), –0,008 (13,23), 0,008 (14,75), 0,146 (1,57), 1,734 (2,39), 1,910 (0,81), 2,027 (1,25), 2,103 (2,17), 2,137 (1,57), 2,270 (1,08), 2,327 (2,22), 2,366 (1,46), 2,565 (2,12), 2,592 (1,63), 2,616 (2,44), 2,669 (2,77), 2,710 (1,46), 3,397 (0,87), 3,468 (0,71), 3,495 (0,87), 3,638 (2,66), 3,662 (2,01), 3,679 (1,63), 3,703 (1,08), 3,723 (1,14), 3,744 (2,44), 3,769 (1,63), 3,854 (2,28), 4,694 (1,14), 4,709 (1,52), 4,719 (1,19), 4,751 (1,46), 4,766 (1,90), 4,775 (1,46), 4,901 (16,00), 5,259 (1,25), 5,390 (1,63), 5,515 (0,87), 7,893 (4,99), 8,448 (5,91), 8,639 (4,72), 8,644 (4,99).

Ejemplo 510

(5S)–2–[(5–Bromopiridin–2–il)metil]–5–{[(3S)–3–fluoropirrolidin–1–il]carbonil}–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona



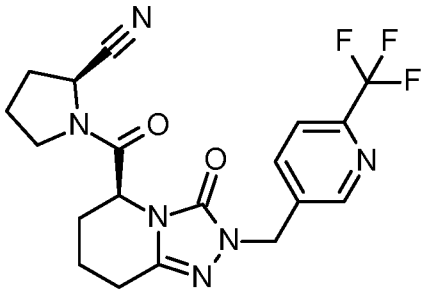
Ácido (5S)–2–[(5–Bromopiridin–2–il)metil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (100 mg, 283 µmol) se cargó inicialmente en THF (23 µl) y clorhidrato de (3S)–3–fluoropirrolidina (42,7 mg, 340 µmol) y clorhidrato de (3S)–3–fluoropirrolidina (200 µl, 1,4 mmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 min, HBTU (140 mg, 368 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 56,0 mg (47% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,13 min; MS (ESIpos): m /z = 424 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (0,76), –0,008 (6,64), 0,008 (6,30), 0,146 (0,76), 1,729 (3,63), 1,742 (4,16), 1,882 (0,86), 1,921 (1,05), 1,993 (1,10), 2,034 (1,81), 2,072 (2,05), 2,101 (2,77), 2,138 (2,15), 2,219 (1,19), 2,269 (1,48), 2,327 (1,72), 2,366 (0,91), 2,571 (3,10), 2,586 (2,39), 2,610 (3,58), 2,651 (1,29), 2,669 (2,05), 2,710 (1,10), 3,274 (1,19), 3,349 (1,53), 3,362 (1,29), 3,371 (1,29), 3,398 (1,24), 3,407 (1,29), 3,468 (0,96), 3,495 (1,19), 3,504 (1,15), 3,610 (0,81), 3,635 (3,68), 3,656 (3,06), 3,681 (2,01), 3,701 (1,58), 3,730 (2,24), 3,750 (2,58), 3,778 (2,10), 3,794 (1,67), 3,826 (0,57), 3,860 (3,49), 4,693 (1,72), 4,702 (2,05), 4,708 (2,20), 4,717 (1,72), 4,750 (2,10), 4,759 (2,48), 4,765 (2,77), 4,774 (2,01), 4,841 (1,39), 4,882 (16,00), 4,889 (11,27), 4,930 (1,05), 5,258 (1,62), 5,390 (2,24), 5,515 (1,29), 7,144 (7,02), 7,165 (7,55), 8,032 (5,68), 8,038 (5,83), 8,053 (5,59), 8,059 (5,64), 8,648 (6,83), 8,654 (6,93).

Ejemplo 511

(2S)–1–{[(5S)–3–Oxo–2–{[6–(trifluorometil)piridin–3–il]metil}–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–il]carbonil}pirrolidin–2–carbonitrilo



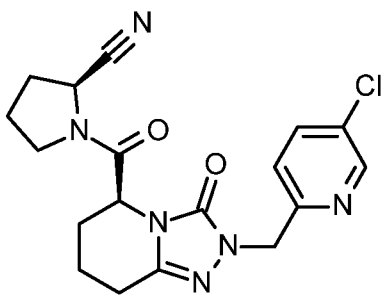
Ácido (5S)–3–Oxo–2–{[6–(trifluorometil)piridin–3–il]metil}–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (97,0 mg, 283 µmol) se cargó inicialmente en THF (2,0 ml) y HBTU (140 mg, 368 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (150 µl, 850 µmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 min, clorhidrato de (2S)–pirrolidin–2–carbonitrilo (45,1 mg, 340 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_18, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 36,0 mg (30% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 0,97 min; MS (ESIpos): m /z = 421 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (1,50), 0,146 (1,50), 1,244 (1,05), 1,260 (1,05), 1,641 (1,50), 1,780 (1,64), 2,045 (4,49), 2,061 (6,88), 2,077 (5,98), 2,094 (2,99), 2,117 (2,54), 2,136 (2,39), 2,150 (2,99), 2,161 (2,54), 2,189 (1,35), 2,209 (2,99), 2,228 (2,84), 2,240 (1,79), 2,259 (1,50), 2,327 (3,89), 2,366 (2,84), 2,570 (3,29), 2,586 (2,39), 2,597 (2,39), 2,610 (2,09), 2,646 (3,14), 2,669 (4,34), 2,710 (3,14), 3,676 (4,64), 3,692 (9,27), 3,709 (4,64), 4,798 (2,99), 4,809 (3,44), 4,818 (4,49), 4,830 (4,93), 4,847 (2,54), 4,971 (1,05), 5,011 (9,12), 5,021 (8,52), 5,061 (1,05), 7,915 (16,00), 8,642 (6,13).

Ejemplo 512

(2S)–1–({(5S)–2–[(5–cloropiridin–2–il)metil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–il}carbonil)pirrolidin–2–carbonitrilo



Ácido (5S)–2–[(5–cloropiridin–2–il)metil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (100 mg, 324 µmol) se cargó inicialmente en THF (2,0 ml) y HBTU (160 mg, 421 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (170 µl, 970 µmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 min, (2S)–pirrolidin–

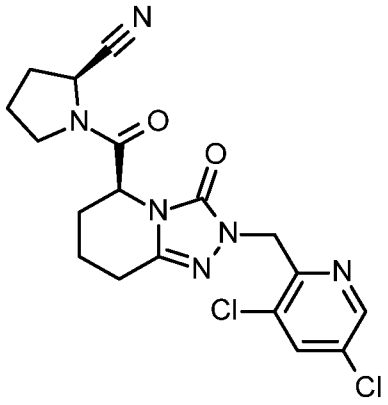
2–carbonitrilo (37,4 mg, 389 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 31,0 mg (25% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,16 min; MS (ESIpos): m /z = 387 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (0,55), –0,008 (4,70), 0,008 (4,51), 0,146 (0,56), 1,675 (0,88), 1,791 (1,13), 2,028 (1,26), 2,047 (3,33), 2,063 (4,78), 2,079 (4,08), 2,095 (1,90), 2,106 (1,56), 2,120 (1,82), 2,130 (1,52), 2,137 (1,65), 2,151 (2,09), 2,163 (1,80), 2,177 (0,77), 2,185 (0,98), 2,205 (2,07), 2,225 (2,01), 2,237 (1,20), 2,244 (0,73), 2,256 (0,96), 2,327 (0,85), 2,569 (1,65), 2,584 (1,45), 2,595 (1,58), 2,609 (1,26), 2,628 (1,15), 2,640 (2,16), 2,653 (1,26), 2,670 (1,33), 2,682 (1,02), 3,679 (3,23), 3,695 (6,66), 3,712 (3,27), 4,791 (2,37), 4,802 (2,50), 4,811 (2,76), 4,821 (3,53), 4,828 (2,41), 4,834 (2,61), 4,843 (1,88), 4,915 (16,00), 7,195 (4,32), 7,216 (4,66), 7,921 (3,06), 7,927 (3,05), 7,942 (2,91), 7,949 (2,99), 8,573 (3,80), 8,579 (3,82).

Ejemplo 513

(2S)–1–({(5S)–2–[(3,5–Dicloropiridin–2–il)metil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–il}carbonil)pirrolidin–2–carbonitrilo



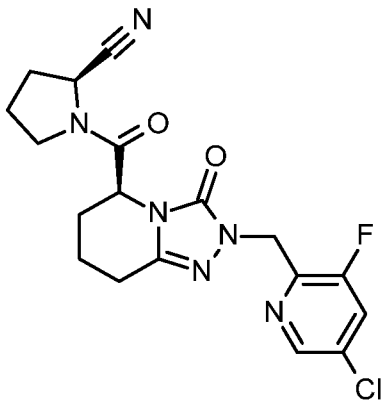
Ácido (5S)–2–[(3,5–Dicloropiridin–2–il)metil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (70,0 mg, 204 µmol) se cargó inicialmente en THF (1,7 ml) y HBTU (155 mg, 408 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (140 µl, 820 µmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 min, clorhidrato de (2S)–pirrolidin–2–carbonitrilo (40,6 mg, 306 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Procedimiento 10). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 7,50 mg (94% de pureza, 8% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,70 min; MS (ESIpos): m /z = 421 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (1,95), –0,008 (16,00), 0,008 (15,18), 0,146 (1,88), 1,665 (0,69), 1,759 (0,88), 2,045 (2,07), 2,060 (2,89), 2,077 (2,95), 2,093 (1,63), 2,136 (1,19), 2,149 (1,57), 2,161 (1,19), 2,181 (0,75), 2,201 (1,57), 2,221 (1,44), 2,233 (0,94), 2,252 (0,88), 2,327 (2,38), 2,366 (2,51), 2,577 (1,38), 2,606 (1,88), 2,617 (1,13), 2,669 (2,51), 2,710 (2,45), 3,672 (2,51), 3,689 (5,02), 3,706 (2,32), 4,780 (1,63), 4,791 (1,95), 4,801 (3,39), 4,811 (3,26), 4,826 (1,44), 4,964 (1,19), 5,004 (6,40), 5,018 (6,53), 5,058 (1,25), 8,251 (2,51), 8,256 (2,70), 8,566 (2,89), 8,572 (2,82).

Ejemplo 514

(2S)–1–({(5S)–2–[(5–cloro–3–fluoropiridin–2–il)metil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–il}carbonil)pirrolidin–2–carbonitrilo



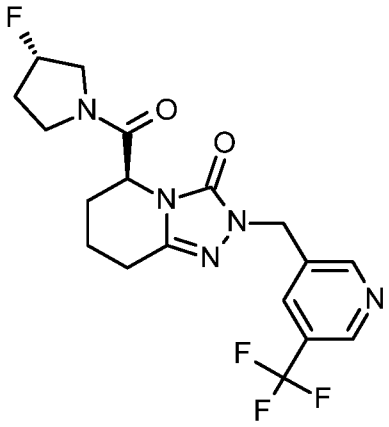
Ácido (5S)–2–[(5–cloro–3–fluoropiridin–2–il)metil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (100 mg, 306 µmol) se cargó inicialmente en THF (4,6 ml) y HBTU (139 mg, 367 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (160 µl, 920 µmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 min, (2S)–pirrolidin–2–carbonitrilo (38,3 mg, 398 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó durante 72 horas. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 35,0 mg (28% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,19 min; MS (ESIpos): m /z = 405 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,008 (3,01), 0,008 (2,62), 1,247 (1,39), 1,264 (2,35), 1,281 (1,26), 1,655 (2,13), 1,746 (2,54), 1,757 (2,62), 1,772 (1,94), 1,982 (1,68), 2,001 (2,40), 2,017 (3,51), 2,025 (4,06), 2,046 (5,71), 2,059 (9,52), 2,078 (9,69), 2,094 (5,49), 2,104 (3,31), 2,115 (3,01), 2,129 (2,61), 2,137 (3,62), 2,149 (4,47), 2,160 (3,59), 2,176 (1,91), 2,182 (2,56), 2,202 (4,62), 2,214 (1,69), 2,221 (4,22), 2,234 (2,64), 2,241 (1,72), 2,253 (2,06), 2,274 (0,86), 2,287 (0,55), 2,328 (1,08), 2,567 (3,13), 2,584 (3,05), 2,597 (5,37), 2,610 (2,96), 2,627 (1,37), 2,639 (2,19), 2,651 (0,94), 2,665 (0,85), 2,670 (1,04), 3,502 (0,56), 3,521 (0,44), 3,670 (7,94), 3,687 (16,00), 3,703 (7,75), 4,739 (0,60), 4,783 (6,98), 4,786 (5,83), 4,793 (8,96), 4,802 (12,61), 4,812 (9,58), 4,910 (3,03), 4,915 (3,01), 4,949 (10,52), 4,953 (10,25), 4,975 (10,53), 4,979 (10,66), 5,014 (3,03), 5,019 (2,99), 5,040 (0,48), 6,973 (0,87), 7,101 (0,90), 7,229 (0,82), 8,090 (7,00), 8,095 (7,61), 8,114 (7,09), 8,118 (7,72), 8,480 (9,30), 8,483 (9,78).

Ejemplo 515

(5S)–5–{[(3S)–3–Fluoropirrolidin–1–il]carbonil}–2–{[5–(trifluorometil)piridin–3–il]metil}–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona



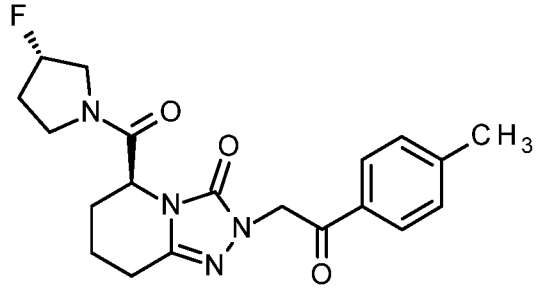
Ácido (5S)–3–Oxo–2–{[5–(trifluorometil)piridin–3–il]metil}–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (46,5 mg, 136 µmol) se cargó inicialmente en THF (11 µl) y clorhidrato de (3S)–3–fluoropirrolidina (20,5 mg, 163 µmol) y clorhidrato de (3S)–3–fluoropirrolidina (95 µl, 680 µmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 min, HBTU (67,0 mg, 177 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Procedimiento 11). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 29,5 mg (53% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,16 min; MS (ESIpos): m /z = 414 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,695 (1,26), 1,734 (2,23), 1,888 (0,52), 1,924 (0,76), 1,999 (0,84), 2,034 (1,38), 2,047 (1,33), 2,068 (1,37), 2,088 (1,85), 2,104 (2,27), 2,138 (1,59), 2,221 (0,85), 2,242 (0,78), 2,256 (0,80), 2,270 (1,14), 2,327 (0,56), 2,569 (1,57), 2,577 (1,70), 2,591 (1,48), 2,617 (2,57), 2,660 (1,13), 2,670 (0,97), 3,361 (1,30), 3,371 (1,17), 3,398 (1,01), 3,406 (0,99), 3,460 (0,64), 3,468 (0,71), 3,495 (0,89), 3,504 (0,86), 3,613 (0,59), 3,630 (2,11), 3,637 (2,26), 3,654 (2,41), 3,666 (1,56), 3,681 (1,50), 3,698 (1,11), 3,725 (1,28), 3,746 (1,94), 3,770 (1,64), 3,784 (1,49), 3,855 (2,48), 4,703 (1,17), 4,712 (1,42), 4,719 (1,49), 4,728 (1,18), 4,762 (1,50), 4,770 (1,68), 4,777 (1,93), 4,786 (1,45), 5,017 (16,00), 5,260 (1,25), 5,384 (1,52), 5,391 (1,57), 5,512 (0,89), 8,059 (5,28), 8,742 (5,83), 8,917 (5,45).

Ejemplo 516

(5S)–5–{[(3S)–3–Fluoropirrolidin–1–il]carbonil}–2–[2–(4–metilfenil)–2–oxoetil]–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona



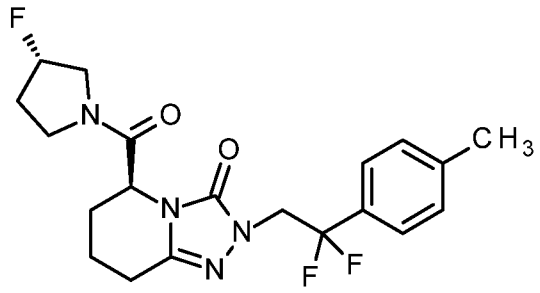
Ácido (5S)–2–[2–(4–Metilfenil)–2–oxoetil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (121 mg, 383 µmol) se cargó inicialmente en THF (7,0 ml) y HBTU (189 mg, 498 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (200 µl, 1,1 mmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 min, clorhidrato de (3S)–3–fluoropirrolidina (1:1) (57,7 mg, 459 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_18, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 77,3 mg (52% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,27 min; MS (ESIpos): m /z = 387 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (1,36), –0,008 (16,00), 0,008 (8,62), 0,146 (1,10), 1,760 (1,10), 2,110 (0,79), 2,327 (2,33), 2,366 (3,25), 2,397 (11,03), 2,523 (12,00), 2,577 (0,97), 2,597 (1,23), 2,622 (1,14), 2,669 (1,89), 2,709 (1,76), 3,658 (0,75), 3,757 (0,57), 3,870 (0,75), 4,704 (0,48), 4,758 (0,57), 5,186 (4,75), 5,254 (0,40), 5,384 (0,48), 7,358 (2,46), 7,378 (2,55), 7,908 (2,59), 7,927 (2,37).

Ejemplo 517

(5S)–2–[2,2–Difluoro–2–(4–metilfenil)etil]–5–{[(3S)–3–fluoropirrolidin–1–il]carbonil}–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona



(5S)–5–{[(3S)–3–Fluoropirrolidin–1–il]carbonil}–2–[2–(4–metilfenil)–2–oxoetil]–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (51,5 mg, 133 µmol) se disolvió en 1,2–dicloroetano (2,0 ml) y trifluoruro de dietilaminoazufre (1,0 ml, 90% de pureza, 6,8 mmol) y 1 drop de etanol se añadieron. La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se añadió gota a gota a una solución acuosa saturada de hidrógeno–carbonato de sodio. Diclorometano se añadió y la fase orgánica se removió. La fase orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio y se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_18, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que

contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 16,8 mg (31% de la teoría) del compuesto del título.

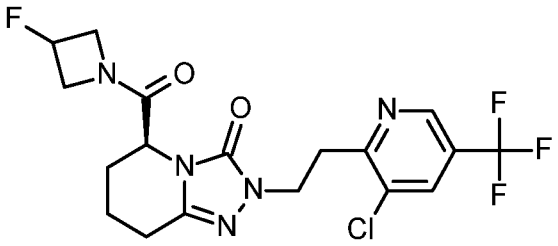
LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,49 min; MS (ESIpos): m /z = 409 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 0,007 (6,14), 1,148 (1,48), 1,729 (2,36), 2,084 (1,37), 2,347 (16,00), 2,365 (1,48), 2,568 (2,08), 2,608 (1,70), 2,669 (1,37), 2,710 (0,99), 3,615 (1,92), 3,640 (1,48), 3,726 (1,32), 3,750 (1,04), 3,839 (1,70), 4,275 (1,26), 4,315 (1,64), 4,658 (0,99), 4,716 (1,26), 5,383 (1,15), 7,288 (3,84), 7,308 (5,81), 7,393 (4,88), 7,413 (3,18).

Los siguientes ejemplos 518–546 se prepararon como se describe en el Ejemplo 517:

Ejemplo 518

(5S)–2–{[3–cloro–5–(trifluorometil)piridin–2–il]etil}–5–[(3–fluoroazetidin–1–il)carbonil]–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona

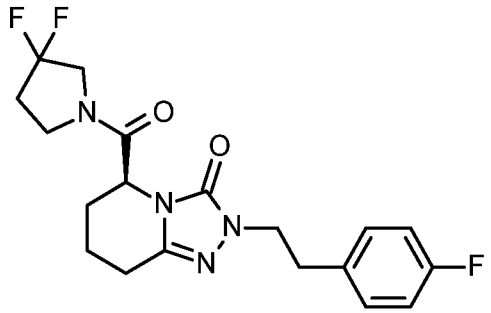


Ácido (5S)–2–{2–[3–cloro–5–(trifluorometil)piridin–2–il]etil}–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (75,0 mg, 72% de pureza, 138 µmol), N,N–diisopropiletilamina (110 µl, 620 µmol), HBTU (99,6 mg, 263 µmol), clorhidrato de 3–fluoroazetidina (1:1) (26,2 mg, 235 µmol). Se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de purificación, se obtuvieron 44,1 mg (71% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,43 min; MS (ESIpos): m /z = 448 $[M+H]^+$^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (3,72), 0,146 (3,72), 1,707 (9,96), 1,931 (3,82), 1,992 (4,03), 2,072 (3,02), 2,327 (5,53), 2,366 (4,03), 2,584 (7,95), 2,625 (2,72), 2,669 (5,53), 2,709 (3,52), 3,283 (11,07), 3,910 (2,92), 4,024 (5,94), 4,041 (13,08), 4,059 (9,96), 4,235 (3,62), 4,324 (2,72), 4,441 (6,14), 4,454 (9,86), 4,468 (6,44), 4,658 (1,81), 5,385 (1,81), 5,517 (1,81), 8,413 (16,00), 8,876 (14,79).

Ejemplo 519

(5S)–5–[(3,3–Difluoropirrolidin–1–il)carbonil]–2–[2–(4–fluorofenil)etil]–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona



Ácido (5S)–2–[2–(4–Fluorofenil)etil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (73,1 mg, 240 µmol), N,N–diisopropiletilamina (130 µl, 720 µmol), HBTU (118 mg, 311 µmol), clorhidrato de 3,3–difluoropirrolidina (1:1) (41,3 mg, 287 µmol). Se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas. Después de purificación, se obtuvieron 53,2 mg (56% de la teoría) del compuesto del título.

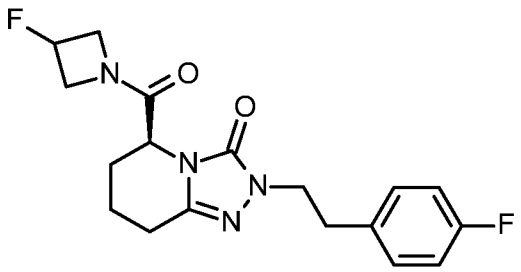
LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,48 min; MS (ESIpos): m /z = 395 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 0,008 (2,61), 1,683 (1,93), 1,709 (3,74), 1,891 (1,36), 1,971 (3,06), 2,011 (1,82), 2,026 (1,70), 2,037 (1,82), 2,328 (1,93), 2,353 (0,68), 2,367 (2,16), 2,400 (1,59), 2,523 (7,72), 2,567 (4,43), 2,576 (4,99), 2,591 (3,40), 2,604 (2,50), 2,616 (4,31), 2,660 (2,16), 2,670 (2,84), 2,710 (1,70), 2,895 (5,90), 2,914 (12,26), 2,932 (6,47), 3,518 (3,29), 3,538 (5,22), 3,557 (2,50), 3,623 (0,68), 3,658 (1,93), 3,691 (2,16), 3,721 (1,48), 3,751 (4,20), 3,767 (5,56), 3,785 (13,39), 3,803 (10,55), 3,822 (3,86), 3,838 (2,04), 3,857 (1,13), 3,882 (2,27), 3,909

(1,70), 3,928 (0,79), 3,949 (0,68), 3,979 (1,48), 4,008 (1,02), 4,020 (1,36), 4,050 (0,79), 4,115 (0,79), 4,147 (1,36), 4,174 (1,36), 4,204 (0,57), 4,668 (1,82), 4,683 (2,61), 4,693 (1,82), 4,744 (1,93), 4,759 (2,61), 4,769 (1,82), 7,062 (7,15), 7,085 (16,00), 7,107 (10,33), 7,203 (8,74), 7,217 (9,87), 7,225 (8,17), 7,239 (6,70).

Ejemplo 520

(5S)–5–[(3–Fluoroazetidin–1–il)carbonil]–2–[2–(4–fluorofenil)etil]–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona



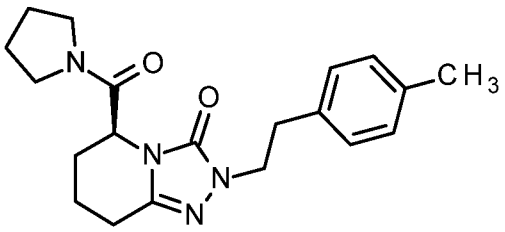
Ácido (5S)–2–[2–(4–Fluorofenil)etil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (73,1 mg, 240 µmol), N,N–diisopropiletilamina (130 µl, 720 µmol), HBTU (118 mg, 311 µmol), clorhidrato de 3–fluoroazetidina (1:1) (32,1 mg, 287 µmol). Se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas. Después de purificación, se obtuvieron 37,7 mg (43% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,49 min; MS (ESIpos): m /z = 363 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (2,06), –0,008 (15,54), 0,008 (16,00), 0,146 (2,06), 1,715 (3,20), 1,943 (1,26), 1,972 (1,14), 1,991 (1,37), 2,006 (1,26), 2,328 (2,40), 2,366 (1,94), 2,523 (7,43), 2,567 (2,74), 2,588 (1,83), 2,606 (2,97), 2,619 (1,71), 2,648 (1,03), 2,670 (2,74), 2,710 (1,94), 2,898 (2,74), 2,917 (5,60), 2,935 (3,09), 3,782 (2,17), 3,799 (4,00), 3,969 (0,80), 4,220 (1,14), 4,238 (1,14), 4,277 (0,80), 4,411 (0,57), 4,448 (2,40), 4,462 (3,43), 4,475 (2,17), 4,663 (0,46), 5,332 (0,57), 5,520 (0,57), 7,064 (2,29), 7,085 (5,03), 7,106 (3,09), 7,223 (4,00).

Ejemplo 521

(5S)–2–[2–(4–Metilfenil)etil]–5–(pirrolidin–1–ilcarbonil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona



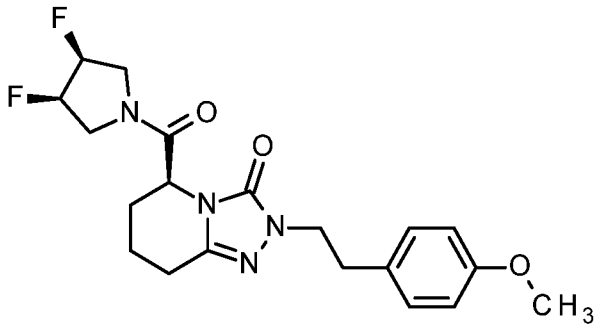
Ácido (5S)–2–[2–(4–Metilfenil)etil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (200 mg, 664 µmol), N,N–diisopropiletilamina (460 µl, 2,7 mmol), HBTU (327 mg, 863 µmol), pirrolidina (66 µl, 800 µmol). Se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de purificación, se obtuvieron 163 mg (69% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,45 min; MS (ESIpos): m /z = 355 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,008 (1,86), 0,008 (1,55), 1,703 (0,76), 1,714 (1,01), 1,733 (0,71), 1,746 (0,55), 1,764 (1,00), 1,781 (1,71), 1,798 (1,34), 1,815 (0,41), 1,883 (0,41), 1,900 (1,27), 1,916 (1,67), 1,933 (1,07), 1,951 (0,54), 1,962 (0,61), 1,973 (0,54), 1,982 (0,43), 1,997 (0,44), 2,018 (0,40), 2,257 (9,36), 2,560 (0,68), 2,580 (0,44), 2,602 (0,42), 2,613 (0,87), 2,626 (0,44), 2,848 (1,00), 2,868 (1,97), 2,887 (1,03), 3,233 (0,51), 3,246 (0,52), 3,263 (0,91), 3,280 (0,45), 3,328 (1,08), 3,346 (0,51), 3,357 (0,53), 3,440 (0,58), 3,447 (0,42), 3,465 (0,74), 3,589 (0,70), 3,606 (0,41), 3,613 (0,54), 3,729 (0,62), 3,748 (0,95), 3,758 (0,65), 3,766 (0,59), 3,777 (0,97), 3,797 (0,54), 4,659 (0,65), 4,669 (0,75), 4,675 (0,88), 4,684 (0,64), 7,085 (16,00).

Ejemplo 522

(5S)–5–{[(3R,4S)–3,4–Difluoropirrolidin–1–il]carbonil}–2–[2–(4–metoxifenil)etil]–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona



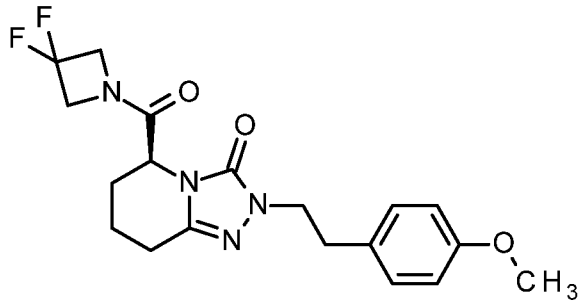
Ácido (5S)–2–[2–(4–Metoxifenil)etil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (92,0 mg, 290 µmol), N,N–diisopropiletilamina (150 µl, 870 µmol), HBTU (143 mg, 377 µmol), clorhidrato de (3R,4S)–3,4–difluoropirrolidina (49,9 mg, 348 µmol). Se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas. Después de purificación, se obtuvieron 71,1 mg (60% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,72 min; MS (ESIpos): m /z = 407 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,680 (0,47), 1,704 (0,90), 1,715 (1,09), 1,727 (1,01), 1,939 (0,47), 1,976 (0,55), 1,986 (0,65), 1,998 (0,48), 2,012 (0,44), 2,021 (0,42), 2,028 (0,46), 2,036 (0,44), 2,045 (0,41), 2,073 (1,37), 2,563 (0,77), 2,575 (0,79), 2,586 (0,63), 2,620 (1,09), 2,631 (0,63), 2,663 (0,51), 2,830 (1,48), 2,848 (2,93), 2,867 (1,56), 3,477 (0,48), 3,499 (0,42), 3,509 (0,44), 3,532 (0,49), 3,673 (0,68), 3,689 (0,68), 3,715 (16,00), 3,742 (2,34), 3,750 (1,16), 3,761 (1,70), 3,769 (1,37), 3,782 (0,78), 3,804 (0,47), 4,152 (0,43), 4,710 (0,96), 4,723 (1,33), 4,734 (0,92), 6,828 (2,79), 6,846 (2,98), 6,850 (2,86), 7,095 (2,14), 7,104 (2,47), 7,116 (1,95), 7,125 (2,09).

Ejemplo 523

(5S)–5–[(3,3–Difluoroazetidin–1–il)carbonil]–2–[2–(4–metoxifenil)etil]–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona



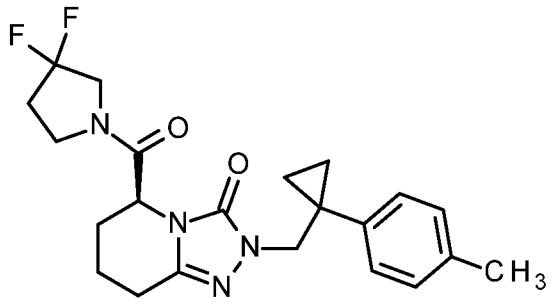
Ácido (5S)–2–[2–(4–Metoxifenil)etil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (92,0 mg, 290 µmol), N,N–diisopropiletilamina (150 µl, 870 µmol), HBTU (143 mg, 377 µmol), clorhidrato de 3,3–difluoroazetidina (45,1 mg, 348 µmol). Se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas. Después de purificación, se obtuvieron 64,5 mg (57% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,46 min; MS (ESIpos): m /z = 393 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,008 (0,90), 0,008 (0,75), 1,711 (0,65), 1,726 (1,00), 1,738 (0,92), 1,749 (0,63), 1,960 (0,54), 1,971 (0,50), 2,016 (0,41), 2,028 (0,40), 2,037 (0,48), 2,569 (0,65), 2,589 (0,83), 2,605 (0,98), 2,618 (1,19), 2,632 (0,57), 2,835 (1,24), 2,854 (2,48), 2,872 (1,35), 3,713 (16,00), 3,743 (0,87), 3,750 (0,92), 3,760 (1,69), 3,770 (1,68), 3,779 (0,83), 3,789 (0,76), 4,342 (0,64), 4,357 (0,64), 4,501 (0,86), 4,515 (1,44), 4,528 (0,85), 4,700 (0,45), 4,807 (0,43), 6,825 (3,10), 6,847 (3,66), 6,854 (0,44), 7,102 (3,30), 7,123 (2,85).

Ejemplo 524

(5S)–5–[(3,3–Difluoropirrolidin–1–il)carbonil]–2–{[1–(4–metilfenil)ciclopropil]metil}–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona



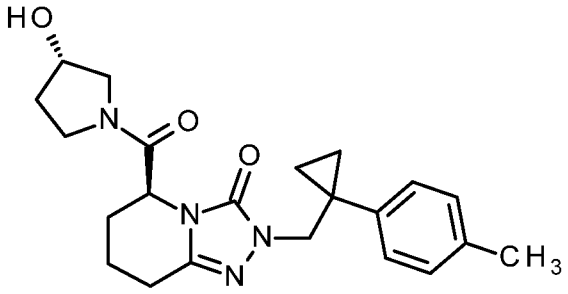
Ácido (5S)–2–{[1–(4–Metilfenil)ciclopropil]metil}–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (45,0 mg, 137 µmol), N,N–diisopropiletilamina (72 µl, 410 µmol), HBTU (67,8 mg, 179 µmol), clorhidrato de 3,3–difluoropirrolidina (23,7 mg, 165 µmol). Se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de purificación, se obtuvieron 27,3 mg (48% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,72 min; MS (ESIpos): m /z = 417 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,008 (2,67), 0,008 (2,32), 0,677 (0,52), 0,687 (0,71), 0,702 (1,17), 0,713 (1,14), 0,720 (0,89), 0,786 (1,23), 0,796 (1,02), 0,811 (0,74), 0,821 (0,61), 0,921 (0,53), 0,931 (0,55), 0,945 (1,24), 0,955 (1,62), 0,966 (2,20), 0,974 (1,56), 0,988 (1,08), 0,998 (0,49), 1,662 (0,70), 1,688 (1,08), 1,958 (0,93), 1,972 (0,93), 1,985 (0,91), 2,012 (0,58), 2,022 (0,44), 2,073 (1,06), 2,235 (16,00), 2,327 (0,53), 2,366 (0,85), 2,393 (0,59), 2,416 (0,56), 2,435 (0,42), 2,467 (0,58), 2,523 (2,70), 2,566 (1,36), 2,580 (1,61), 2,622 (0,61), 2,669 (0,58), 2,710 (0,45), 3,509 (0,99), 3,528 (1,58), 3,549 (0,71), 3,644 (1,67), 3,649 (1,91), 3,680 (2,35), 3,685 (2,14), 3,712 (0,55), 3,744 (1,27), 3,772 (1,06), 3,869 (0,74), 3,895 (0,58), 3,915 (1,88), 3,922 (1,67), 3,951 (1,38), 3,958 (1,74), 4,000 (0,47), 4,133 (0,47), 4,159 (0,42), 4,657 (0,64), 4,671 (0,88), 4,681 (0,62), 4,731 (0,67), 4,747 (0,85), 4,756 (0,62), 7,025 (3,25), 7,045 (5,44), 7,105 (6,96), 7,125 (4,16).

Ejemplo 525

(5S)–5–{[(3S)–3–Hidroxipirrolidin–1–il]carbonil}–2–{[1–(4–metilfenil)ciclopropil]metil}–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona



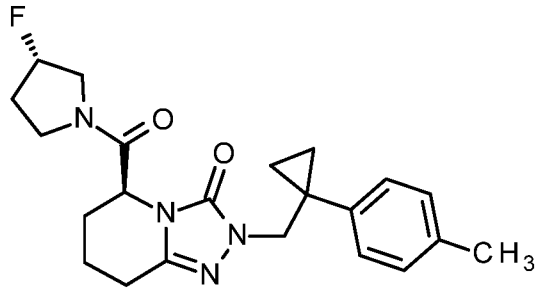
Ácido (5S)–2–{[1–(4–Metilfenil)ciclopropil]metil}–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (45,0 mg, 137 µmol), N,N–diisopropiletilamina (72 µl, 410 µmol), HBTU (67,8 mg, 179 µmol), clorhidrato de (3S)–pirrolidin–3–ol (1:1) (20,4 mg, 165 µmol). Se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de purificación, se obtuvieron 24,4 mg (45% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,74 min; MS (ESIpos): m /z = 397 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,008 (2,87), 0,008 (2,23), 0,683 (0,77), 0,706 (1,23), 0,786 (1,29), 0,809 (0,80), 0,820 (0,58), 0,921 (0,45), 0,933 (0,56), 0,944 (1,00), 0,956 (1,70), 0,966 (2,06), 0,992 (0,79), 1,387 (0,55), 1,692 (1,47), 1,703 (1,54), 1,752 (0,58), 1,762 (0,51), 1,831 (0,77), 1,842 (0,86), 1,853 (0,73), 1,863 (0,91), 1,874 (0,74), 1,930 (0,79), 1,964 (1,45), 1,975 (1,42), 1,987 (1,40), 1,997 (0,95), 2,013 (0,66), 2,072 (1,15), 2,236 (16,00), 2,327 (0,57), 2,366 (0,53), 2,447 (0,64), 2,464 (0,80), 2,523 (1,85), 2,565 (0,86), 2,577 (1,36), 2,619 (0,60), 2,669 (0,51), 2,709 (0,44), 3,243 (0,42), 3,276 (2,35), 3,287 (2,17), 3,297 (1,50), 3,404 (1,13), 3,413 (0,96), 3,427 (0,92), 3,434 (1,00), 3,456 (0,55), 3,464 (0,45), 3,528 (0,58), 3,549 (0,45), 3,606 (0,87), 3,617 (1,32), 3,634 (3,12), 3,644 (1,09), 3,671 (2,81), 3,918 (1,76), 3,928 (1,40), 3,954 (1,38), 3,964 (1,11), 4,251 (0,78), 4,349 (0,85), 4,591 (0,77), 4,599 (0,88), 4,606 (0,95), 4,614 (0,77), 4,633 (0,63), 4,647 (0,81), 4,656 (0,57), 7,026 (3,04), 7,046 (4,91), 7,106 (4,38), 7,112 (4,57), 7,126 (2,87), 7,132 (2,62).

Ejemplo 526

(5S)–5–{[(3S)–3–Fluoropirrolidin–1–il]carbonil}–2–{[1–(4–metilfenil)ciclopropil]metil}–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona



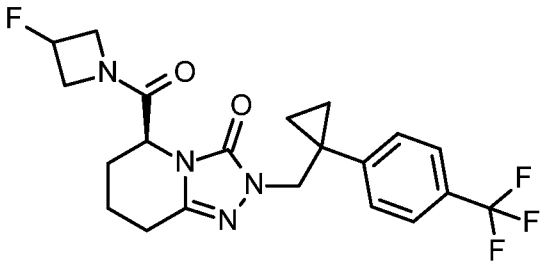
Ácido (5S)–2–{[1–(4–Metilfenil)ciclopropil]metil}–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (45,0 mg, 137 µmol), N,N–diisopropiletilamina (72 µl, 410 µmol), HBTU (67,8 mg, 179 µmol), clorhidrato de (3S)–3–fluoropirrolidina (20,7 mg, 165 µmol). Se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de purificación, se obtuvieron 21,6 mg (39% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,58 min; MS (ESIpos): m /z = 399 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (0,60), –0,008 (5,27), 0,008 (4,23), 0,146 (0,55), 0,674 (0,50), 0,684 (0,73), 0,700 (1,15), 0,707 (1,10), 0,789 (1,04), 0,947 (0,89), 0,966 (1,93), 0,989 (0,86), 1,387 (3,45), 1,708 (1,54), 1,870 (0,42), 1,984 (0,86), 1,994 (0,94), 2,031 (0,73), 2,049 (0,65), 2,077 (0,65), 2,126 (0,50), 2,235 (16,00), 2,327 (0,97), 2,366 (1,07), 2,523 (4,28), 2,580 (1,28), 2,625 (0,65), 2,669 (1,20), 2,709 (1,10), 3,379 (0,47), 3,476 (0,44), 3,603 (0,99), 3,633 (2,01), 3,641 (1,80), 3,670 (2,17), 3,678 (1,54), 3,709 (0,99), 3,733 (0,70), 3,755 (0,57), 3,821 (1,15), 3,911 (1,33), 3,929 (1,54), 3,947 (1,04), 3,965 (1,23), 4,592 (0,57), 4,601 (0,68), 4,608 (0,65), 4,617 (0,57), 4,650 (0,76), 4,665 (0,94), 4,674 (0,70), 4,910 (0,55), 5,247 (0,57), 5,377 (0,63), 5,499 (0,44), 7,026 (2,90), 7,046 (4,72), 7,102 (3,47), 7,108 (4,33), 7,123 (2,35), 7,128 (2,45).

Ejemplo 527

(5S)–5–[(3–Fluoroazetidin–1–il)carbonil]–2–({1–[4–(trifluorometil)fenil]ciclopropil}metil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona



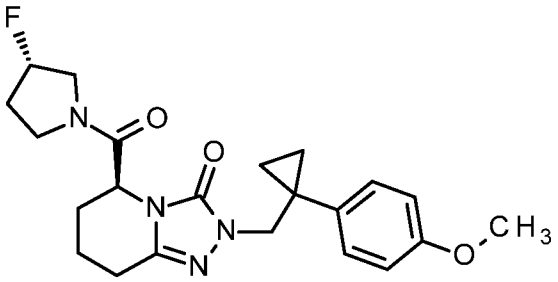
Ácido (5S)–3–Oxo–2–({1–[4–(trifluorometil)fenil]ciclopropil}metil)–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (57,4 mg, 151 µmol), N,N–diisopropiletilamina (79 µl, 450 µmol), HBTU (74,2 mg, 196 µmol), clorhidrato de 3–fluoroazetidina (20,1 mg, 181 µmol). Se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de purificación, se obtuvieron 37,9 mg (57% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,92 min; MS (ESIpos): m /z = 439 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (1,76), –0,008 (16,00), 0,008 (14,16), 0,146 (1,84), 0,852 (2,09), 0,877 (6,79), 0,925 (5,03), 0,949 (2,09), 1,078 (1,17), 1,111 (14,24), 1,691 (4,86), 1,932 (2,60), 1,967 (2,09), 2,072 (2,85), 2,327 (2,43), 2,366 (2,76), 2,523 (11,64), 2,569 (4,69), 2,611 (1,76), 2,669 (2,76), 2,710 (2,85), 3,799 (4,94), 3,835 (8,54), 3,877 (1,34), 3,908 (4,77), 3,923 (3,77), 3,946 (2,76), 3,961 (2,93), 4,189 (1,93), 4,219 (1,93), 4,254 (1,34), 4,274 (1,17), 4,321 (1,01), 4,357 (0,75), 4,385 (0,92), 4,449 (5,11), 4,613 (0,84), 5,316 (0,84), 5,370 (0,92), 5,462 (0,84), 5,505 (0,84), 7,434 (8,80), 7,454 (11,81), 7,572 (10,05), 7,592 (7,71).

Ejemplo 528

(5S)–5–{[(3S)–3–Fluoropirrolidin–1–il]carbonil}–2–{[1–(4–metoxifenil)ciclopropil]metil}–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona



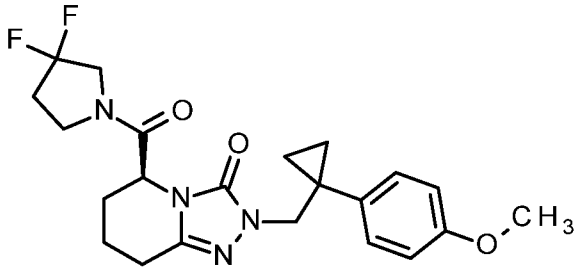
Ácido (5S)–2–{[1–(4–Metoxifenil)ciclopropil]metil}–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (93,2 mg, 50% de pureza, 136 µmol), N,N–diisopropiletilamina (140 µl, 810 µmol), HBTU (134 mg, 353 µmol), clorhidrato de (3S)–3–fluoropirrolidina (1:1) (20,4 mg, 163 µmol). Se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de purificación, se obtuvieron 42,9 mg (76% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,79 min; MS (ESIpos): m /z = 415 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,008 (1,55), 0,008 (1,21), 0,659 (0,47), 0,676 (0,69), 0,686 (0,80), 0,756 (0,77), 0,780 (0,43), 0,922 (0,63), 0,940 (1,59), 1,712 (1,04), 1,987 (0,54), 1,997 (0,67), 2,009 (0,56), 2,021 (0,47), 2,035 (0,49), 2,050 (0,46), 2,073 (7,98), 2,523 (1,28), 2,591 (0,77), 3,282 (0,42), 3,613 (1,24), 3,621 (1,22), 3,636 (0,59), 3,649 (1,32), 3,657 (1,14), 3,702 (16,00), 3,736 (0,53), 3,821 (0,80), 3,862 (0,89), 3,881 (1,07), 3,898 (0,68), 3,918 (0,80), 4,598 (0,45), 4,605 (0,46), 4,647 (0,48), 4,662 (0,62), 4,670 (0,45), 6,777 (2,71), 6,798 (2,98), 7,123 (1,91), 7,130 (2,47), 7,145 (1,88), 7,152 (2,06).

Ejemplo 529

(5S)–5–[(3,3–Difluoropirrolidin–1–il)carbonil]–2–{[1–(4–metoxifenil)ciclopropil]metil}–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona



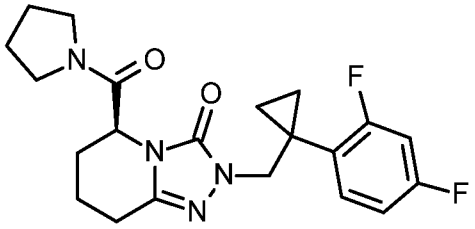
Ácido (5S)–2–{[1–(4–Metoxifenil)ciclopropil]metil}–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (93,2 mg, 50% de pureza, 136 µmol), N,N–diisopropiletilamina (140 µl, 810 µmol), HBTU (134 mg, 353 µmol), clorhidrato de 3,3–difluoropirrolidina (1:1) (23,4 mg, 163 µmol). Se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de purificación, se obtuvieron 41,1 mg (70% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,86 min; MS (ESIpos): m /z = 433 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (0,44), –0,008 (4,06), 0,008 (3,72), 0,147 (0,48), 0,664 (0,44), 0,685 (0,72), 0,754 (0,78), 0,777 (0,48), 0,919 (0,72), 0,939 (1,64), 0,958 (0,65), 1,693 (0,68), 1,975 (0,61), 2,327 (0,78), 2,366 (1,19), 2,392 (0,41), 2,523 (3,21), 2,584 (1,13), 2,628 (0,44), 2,670 (0,92), 2,710 (0,92), 3,508 (0,65), 3,527 (1,06), 3,547 (0,58), 3,627 (0,89), 3,663 (1,16), 3,682 (0,55), 3,701 (16,00), 3,743 (0,72), 3,771 (0,78), 3,870 (1,36), 3,910 (0,96), 4,668 (0,55), 4,743 (0,55), 4,752 (0,41), 6,776 (3,14), 6,798 (3,58), 7,127 (3,79), 7,149 (3,38).

Ejemplo 530

(5S)–2–{[1–(2,4–Difluorofenil)ciclopropil]metil}–5–(pirrolidin–1–ilcarbonil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona



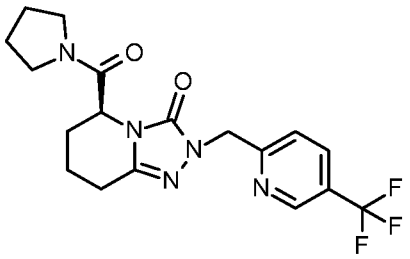
Ácido (5S)–2–{[1–(2,4–Difluorofenil)ciclopropil]metil}–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (78,0 mg, 223 µmol), N,N–diisopropiletilamina (120 µl, 670 µmol), HBTU (110 mg, 290 µmol), pirrolidina (22 µl, 270 µmol). Se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de purificación, se obtuvieron 9,80 mg (11% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,53 min; MS (ESIpos): m /z = 403 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (0,71), 0,146 (0,71), 0,705 (1,90), 0,730 (7,14), 0,761 (8,00), 0,786 (2,29), 0,968 (1,24), 1,001 (16,00), 1,036 (0,90), 1,237 (0,71), 1,676 (5,05), 1,684 (5,29), 1,695 (4,43), 1,707 (2,24), 1,732 (1,52), 1,749 (5,90), 1,766 (10,43), 1,783 (8,14), 1,800 (2,48), 1,865 (2,33), 1,881 (6,90), 1,898 (8,90), 1,915 (6,19), 1,939 (6,10), 1,953 (5,67), 1,975 (2,43), 1,990 (1,90), 2,073 (5,00), 2,327 (1,29), 2,367 (1,00), 2,418 (1,19), 2,435 (1,48), 2,459 (3,52), 2,574 (1,67), 2,586 (2,48), 2,670 (1,43), 2,710 (1,10), 3,196 (1,29), 3,213 (2,71), 3,225 (3,05), 3,242 (5,24), 3,259 (2,57), 3,281 (3,24), 3,345 (2,14), 3,388 (1,76), 3,405 (3,52), 3,412 (2,76), 3,430 (4,52), 3,447 (2,05), 3,533 (2,05), 3,550 (4,19), 3,566 (2,48), 3,574 (3,24), 3,600 (7,00), 3,636 (9,14), 3,813 (8,90), 3,849 (6,48), 4,598 (3,76), 4,612 (5,62), 4,622 (3,81), 6,883 (1,90), 6,889 (2,10), 6,904 (4,05), 6,910 (4,43), 6,925 (2,33), 6,932 (2,43), 7,087 (2,14), 7,094 (2,33), 7,116 (3,86), 7,137 (3,90), 7,144 (2,67), 7,156 (5,05), 7,173 (4,71), 7,195 (2,19).

Ejemplo 531

(5S)–5–(Pirrolidin–1–ilcarbonil)–2–{[5–(trifluorometil)piridin–2–il]metil}–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona



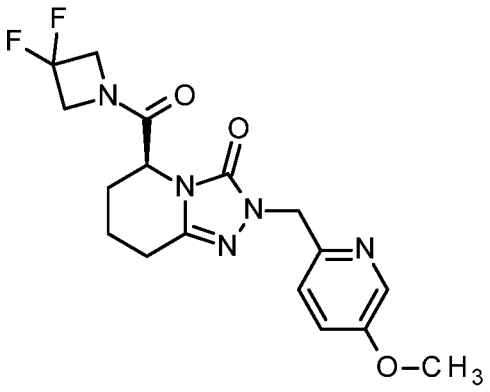
Ácido (5S)–3–Oxo–2–{[5–(trifluorometil)piridin–2–il]metil}–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (60,0 mg, 175 µmol), trietilamina (73 µl, 530 µmol), HATU (86,6 mg, 228 µmol), pirrolidina (15,0 mg, 210 µmol). Se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de purificación, se obtuvieron 51,6 mg (74% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,23 min; MS (ESIpos): m /z = 396 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,008 (2,08), 0,008 (1,90), 1,154 (3,17), 1,172 (6,53), 1,190 (3,27), 1,689 (0,90), 1,702 (1,25), 1,713 (1,69), 1,725 (2,58), 1,738 (3,07), 1,748 (2,44), 1,756 (2,05), 1,774 (4,73), 1,792 (7,66), 1,809 (5,78), 1,826 (1,71), 1,894 (1,71), 1,909 (6,12), 1,927 (5,83), 1,944 (3,53), 1,961 (1,02), 1,977 (0,83), 1,989 (0,80), 2,002 (1,29), 2,013 (2,31), 2,026 (2,61), 2,038 (1,76), 2,053 (1,85), 2,063 (1,34), 2,070 (1,25), 2,078 (1,22), 2,089 (0,73), 2,104 (0,42), 2,328 (0,69), 2,367 (0,47), 2,523 (3,17), 2,565 (2,44), 2,574 (2,24), 2,589 (1,92), 2,600 (1,83), 2,612 (3,36), 2,624 (1,90), 2,642 (0,85), 2,654 (1,29), 2,666 (1,14), 2,710 (0,56), 2,866 (1,29), 3,008 (1,19), 3,026 (3,44), 3,044 (3,36), 3,062 (1,12), 3,235 (1,08), 3,252 (2,19), 3,265 (2,12), 3,282 (3,95), 3,328 (3,27), 3,347 (4,14), 3,359 (1,61), 3,364 (2,17), 3,376 (2,29), 3,394 (1,03), 3,449 (1,15), 3,467 (2,46), 3,475 (1,83), 3,485 (1,49), 3,492 (3,15), 3,509 (1,42), 3,598 (1,47), 3,615 (2,86), 3,623 (1,51), 3,632 (1,69), 3,640 (2,25), 3,656 (1,05), 4,760 (2,66), 4,769 (2,95), 4,775 (3,56), 4,784 (2,64), 5,026 (16,00), 7,194 (0,95), 7,383 (4,80), 7,404 (5,03), 8,207 (3,02), 8,212 (3,10), 8,228 (2,95), 8,233 (2,97), 8,929 (4,64).

Ejemplo 532

(5S)–5–[(3,3–Difluoroazetidin–1–il)carbonil]–2–[(5–metoxipiridin–2–il)metil]–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona



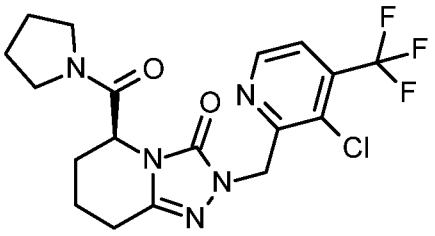
Ácido (5S)–2–[(5–Metoxipiridin–2–il)metil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (45,0 mg, 148 µmol), N,N–diisopropiletilamina (77 µl, 440 µmol), HBTU (72,9 mg, 192 µmol), clorhidrato de 3,3–difluoroazetidina (23,0 mg, 177 µmol). Se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas. Después de purificación, se obtuvieron 20,0 mg (36% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,54 min; MS (ESIpos): m /z = 380 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,710 (1,02), 1,725 (1,59), 1,739 (1,12), 1,755 (0,41), 1,977 (0,42), 1,989 (0,76), 2,001 (0,67), 2,043 (0,64), 2,061 (0,68), 2,078 (0,51), 2,524 (0,77), 2,608 (0,64), 3,809 (16,00), 4,331 (0,41), 4,361 (0,69), 4,384 (0,69), 4,414 (0,42), 4,582 (0,92), 4,597 (1,47), 4,610 (0,91), 4,730 (0,43), 4,760 (0,50), 4,838 (6,91), 4,876 (0,46), 7,128 (1,79), 7,149 (2,18), 7,352 (1,38), 7,360 (1,40), 7,374 (1,15), 7,381 (1,19), 8,205 (1,83), 8,212 (1,80).

Ejemplo 533

(5S)–2–{[3–cloro–4–(trifluorometil)piridin–2–il]metil}–5–(pirrolidin–1–ilcarbonil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona



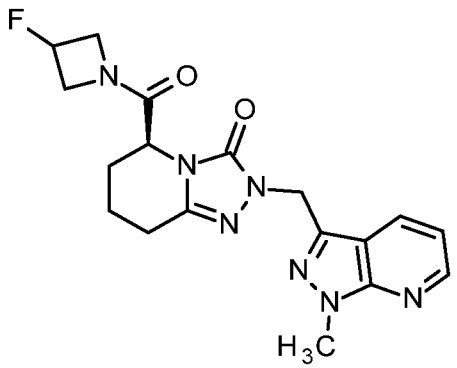
Ácido (5S)–2–{[3–cloro–4–(trifluorometil)piridin–2–il]metil}–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (53,0 mg, 141 µmol), trietilamina (59 µl, 420 µmol), HATU (69,5 mg, 183 µmol), pirrolidina (14 µl, 170 µmol). Se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de purificación, se obtuvieron 40,0 mg (66% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,74 min; MS (ESIpos): m /z = 430 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,150 (0,42), –0,008 (3,83), 0,008 (3,11), 0,146 (0,41), 1,171 (0,73), 1,189 (0,45), 1,271 (0,69), 1,289 (0,69), 1,353 (3,47), 1,371 (3,53), 1,677 (1,03), 1,691 (2,06), 1,701 (5,00), 1,714 (6,44), 1,732 (4,67), 1,744 (2,31), 1,753 (1,98), 1,771 (6,88), 1,788 (11,86), 1,806 (9,09), 1,822 (2,66), 1,891 (2,78), 1,908 (8,33), 1,924 (10,44), 1,941 (6,73), 1,958 (3,14), 1,972 (2,09), 1,983 (3,64), 1,994 (3,30), 2,010 (1,77), 2,025 (2,72), 2,039 (2,05), 2,047 (2,56), 2,061 (2,41), 2,082 (1,11), 2,097 (0,59), 2,327 (0,67), 2,366 (0,64), 2,519 (5,92), 2,560 (3,36), 2,569 (3,11), 2,581 (6,08), 2,594 (3,08), 2,611 (1,28), 2,623 (2,17), 2,636 (0,92), 2,669 (0,75), 2,674 (0,58), 2,710 (0,66), 3,229 (1,62), 3,246 (3,50), 3,259 (3,55), 3,276 (6,45), 3,293 (4,66), 3,339 (6,78), 3,351 (2,56), 3,356 (3,48), 3,368 (3,94), 3,386 (1,69), 3,442 (1,84), 3,459 (3,97), 3,466 (2,95), 3,476 (2,39), 3,484 (5,08), 3,501 (2,19), 3,596 (2,28), 3,613 (5,03), 3,621 (2,52), 3,630 (2,78), 3,638 (3,70), 3,653 (2,63), 3,740 (7,44), 3,902 (4,11), 3,921 (0,52), 4,024 (0,61), 4,042 (0,59), 4,099 (0,61), 4,200 (0,53), 4,216 (0,50), 4,738 (4,37), 4,747 (5,06), 4,754 (5,78), 4,763 (4,33), 5,093 (4,67), 5,133 (16,00), 5,161 (15,97), 5,201 (4,61), 7,843 (9,97), 7,855 (10,39), 8,738 (8,03), 8,750 (7,84).

Ejemplo 534

(5S)–5–[(3–Fluoroazetidin–1–il)carbonil]–2–[(1–metil–1H–pirazolo[3,4–b]piridin–3–il)metil]–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona



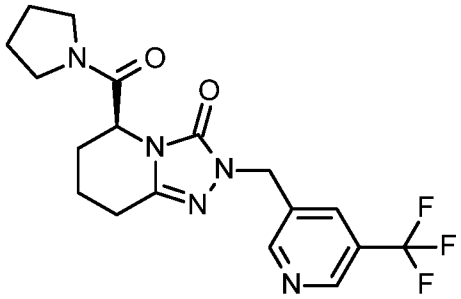
Ácido (5S)–2–[(1–Metil–1H–pirazolo[3,4–b]piridin–3–il)metil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (38,0 mg, 116 µmol), N,N–diisopropiletilamina (60 µl, 350 µmol), HBTU (57,1 mg, 150 µmol), clorhidrato de 3–fluoroazetidina (1:1) (15,5 mg, 139 µmol). Se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de purificación, se obtuvieron 24,7 mg (100% de pureza, 55% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 0,93 min; MS (ESIpos): m /z = 386 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,008 (4,40), 0,008 (2,66), 1,677 (1,65), 1,935 (0,83), 2,004 (0,72), 2,327 (0,63), 2,366 (0,74), 2,523 (4,40), 2,562 (1,52), 2,578 (0,60), 2,592 (0,76), 2,665 (0,63), 2,669 (0,72), 2,709 (0,83), 3,931 (0,56), 3,963 (0,60), 4,007 (1,07), 4,025 (16,00), 4,231 (0,51), 4,260 (0,69), 4,287 (0,60), 4,316 (0,51), 4,541 (1,41), 4,553 (2,10), 4,566 (1,39), 5,116 (6,39), 7,190 (1,01), 7,196 (1,14), 7,204 (1,34), 7,216 (1,07), 8,156 (1,72), 8,177 (1,59), 8,543 (2,21), 8,547 (2,23), 8,554 (2,21), 8,558 (2,01).

Ejemplo 535

(5S)–5–(Pirrolidin–1–ilcarbonil)–2–{[5–(trifluorometil)piridin–3–il]metil}–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona



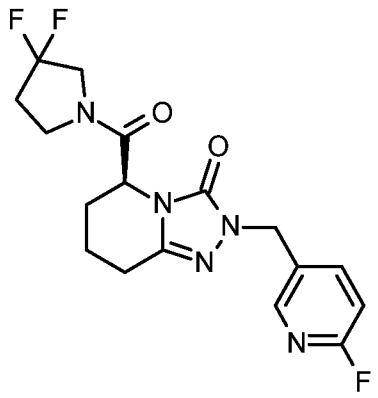
Ácido (5S)–3–Oxo–2–{[5–(trifluorometil)piridin–3–il]metil}–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (35,4 mg, 103 µmol), trietilamina (43 µl, 310 µmol), HATU (59,0 mg, 155 µmol), pirrolidina (13 µl, 160 µmol). Se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de purificación, se obtuvieron 16,7 mg (41% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,20 min; MS (ESIpos): m /z = 396 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (0,71), –0,008 (6,63), 0,008 (5,76), 0,146 (0,68), 1,681 (1,20), 1,722 (2,27), 1,739 (2,24), 1,756 (2,05), 1,773 (3,94), 1,791 (6,63), 1,808 (5,19), 1,824 (1,51), 1,893 (1,49), 1,909 (4,48), 1,926 (5,64), 1,943 (3,35), 1,961 (1,04), 2,013 (2,69), 2,036 (1,46), 2,056 (1,20), 2,327 (1,49), 2,366 (0,85), 2,567 (2,19), 2,581 (1,86), 2,597 (1,65), 2,608 (2,93), 2,620 (1,75), 2,650 (1,23), 2,669 (1,53), 2,710 (0,80), 3,228 (1,18), 3,245 (2,27), 3,257 (2,27), 3,274 (3,54), 3,292 (1,94), 3,340 (5,12), 3,358 (2,17), 3,370 (2,17), 3,388 (1,04), 3,437 (1,01), 3,454 (2,15), 3,461 (1,65), 3,479 (2,81), 3,496 (1,16), 3,593 (1,20), 3,610 (2,57), 3,627 (1,49), 3,635 (2,01), 3,652 (1,01), 4,754 (2,38), 4,763 (2,67), 4,769 (3,12), 4,778 (2,34), 5,012 (16,00), 8,063 (5,22), 8,737 (5,29), 8,912 (4,96).

Ejemplo 536

(5S)–5–[(3,3–Difluoropirrolidin–1–il)carbonil]–2–[(6–fluoropiridin–3–il)metil]–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona



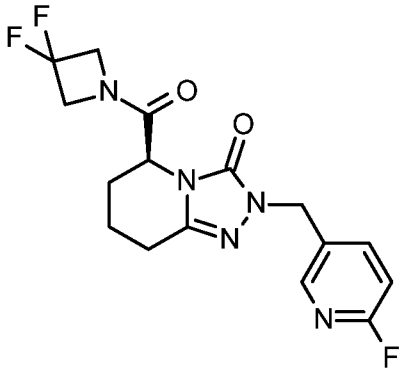
Ácido (5S)–2–[(6–Fluoropiridin–3–il)metil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (60,0 mg, 205 µmol), N,N–diisopropiletilamina (110 µl, 620 µmol), HBTU (101 mg, 267 µmol), clorhidrato de 3,3–difluoropirrolidina (35,4 mg, 246 µmol). Se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de purificación, se obtuvieron 43,3 mg (55% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,05 min; MS (ESIpos): m /z = 382 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (0,48), –0,008 (5,78), 0,008 (3,49), 0,146 (0,48), 1,700 (1,48), 1,713 (1,68), 1,725 (1,91), 1,915 (0,89), 1,981 (1,88), 1,992 (1,52), 2,005 (1,58), 2,021 (1,68), 2,049 (1,27), 2,058 (1,32), 2,064 (1,38), 2,073 (3,23), 2,085 (0,96), 2,093 (0,96), 2,100 (0,82), 2,327 (0,71), 2,366 (1,04), 2,381 (1,12), 2,411 (1,37), 2,433 (1,33), 2,519 (5,01), 2,524 (4,66), 2,567 (3,46), 2,576 (3,26), 2,591 (3,81), 2,607 (3,64), 2,619 (1,71), 2,635 (0,71), 2,650 (1,07), 2,665 (0,89), 2,669 (0,87), 2,690 (2,78), 2,710 (0,69), 3,539 (1,68), 3,558 (2,41), 3,571 (1,32), 3,578 (1,27), 3,639 (0,44), 3,673 (1,38), 3,706 (1,63), 3,742 (1,35), 3,774 (2,11), 3,791 (1,29), 3,799 (1,17), 3,809 (2,09), 3,817 (1,76), 3,835 (0,81), 3,844 (0,69), 3,895 (0,77), 3,914 (1,61), 3,933 (0,91), 3,940 (1,10), 3,958 (0,53), 3,973 (0,51), 4,002 (1,02), 4,014 (0,56), 4,029 (0,71), 4,043 (0,89), 4,071 (0,54), 4,149 (0,63), 4,181 (0,89), 4,205 (0,92), 4,760 (1,40), 4,775 (1,75), 4,785 (1,27), 4,835 (1,40), 4,845 (1,61), 4,850 (1,81), 4,860 (1,43), 4,908 (16,00), 4,942 (0,46), 4,949 (0,44), 6,519 (1,88), 7,226 (3,00), 7,237 (3,08), 7,248 (3,35), 7,260 (3,20), 7,698 (1,93), 7,706 (1,99), 7,720 (3,54), 7,728 (3,59), 7,742 (1,73), 7,750 (1,76), 8,512 (5,68), 8,520 (5,44).

Ejemplo 537

(5S)–5–[(3,3–Difluoroazetidin–1–il)carbonil]–2–[(6–fluoropiridin–3–il)metil]–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona



Ácido (5S)–2–[(6–Fluoropiridin–3–il)metil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (60,0 mg, 205 µmol), N,N–diisopropiletilamina (110 µl, 620 µmol), HBTU (101 mg, 267 µmol), clorhidrato de 3,3–difluoroazetidina (31,9 mg, 246 µmol). Se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas. Después de purificación, se obtuvieron 41,5 mg (55% de la teoría) del compuesto del título.

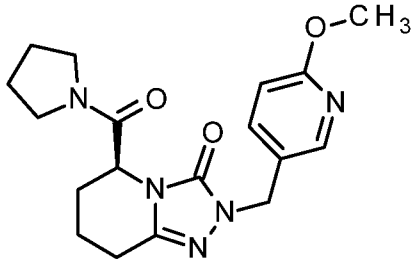
LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,20 min; MS (ESIpos): m /z = 368 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,008 (1,07), 1,716 (2,85), 1,730 (4,22), 1,745 (2,96), 1,759 (1,15), 1,961 (0,99), 1,974 (1,04), 1,985 (1,17), 1,997 (1,96), 2,009 (1,75), 2,021 (0,75), 2,034 (0,84), 2,050 (1,58), 2,070 (1,74), 2,085 (1,40), 2,103 (0,84), 2,560 (1,95), 2,618 (1,73), 2,632 (0,58), 2,647 (0,96), 2,661 (0,43), 4,333 (1,13), 4,363 (1,88), 4,385 (1,88), 4,416 (1,14), 4,597 (2,54), 4,612 (3,97), 4,624 (2,50), 4,705 (0,40), 4,734 (1,19), 4,763 (1,35),

4,794 (0,66), 4,816 (0,68), 4,847 (1,36), 4,877 (1,28), 4,918 (16,00), 7,251 (2,70), 7,262 (2,75), 7,272 (3,02), 7,283 (2,90), 7,699 (1,82), 7,706 (1,90), 7,721 (3,45), 7,728 (3,55), 7,742 (1,69), 7,750 (1,72), 8,507 (4,62), 8,514 (4,60).

Ejemplo 538

(5S)–2–[(6–Metoxipiridin–3–il)metil]–5–(pirrolidin–1–ilcarbonil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona



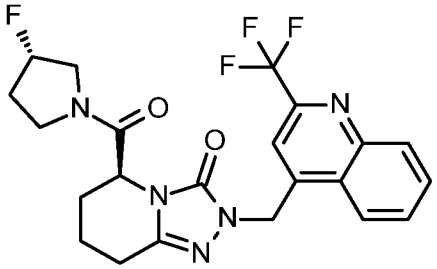
Ácido (5S)–2–[(6–Metoxipiridin–3–il)metil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (467 mg, 1,53 mmol), N,N–diisopropiletilamina (800 µl, 4,6 mmol), HBTU (757 mg, 2,00 mmol), pirrolidina (150 µl, 1,8 mmol). Se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de purificación, se obtuvieron 40,0 mg (95% de pureza, 7% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,58 min; MS (ESIpos): m /z = 358 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (0,63), –0,008 (5,45), 0,008 (4,76), 0,146 (0,63), 1,706 (0,80), 1,772 (1,20), 1,789 (2,01), 1,806 (1,61), 1,823 (0,52), 1,891 (0,69), 1,908 (1,55), 1,924 (1,89), 1,941 (1,20), 1,960 (0,57), 1,971 (0,80), 2,017 (0,52), 2,327 (1,38), 2,366 (1,20), 2,523 (5,10), 2,570 (0,92), 2,583 (1,15), 2,625 (0,46), 2,665 (1,20), 2,670 (1,55), 2,710 (1,26), 2,847 (0,46), 2,865 (0,92), 3,239 (0,69), 3,251 (0,75), 3,269 (1,38), 3,340 (2,24), 3,358 (1,09), 3,369 (0,86), 3,387 (0,52), 3,449 (0,75), 3,474 (0,97), 3,491 (0,46), 3,589 (0,40), 3,606 (0,86), 3,630 (0,69), 3,826 (16,00), 4,711 (0,75), 4,726 (1,03), 4,736 (0,75), 4,760 (5,79), 6,782 (1,72), 6,803 (1,89), 7,552 (1,15), 7,558 (1,15), 7,573 (1,09), 7,580 (1,15), 8,050 (1,43), 8,056 (1,38).

Ejemplo 539

(5S)–5–{[(3S)–3–Fluoropirrolidin–1–il]carbonil}–2–{[2–(trifluorometil)quinolin–4–il]metil}–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona



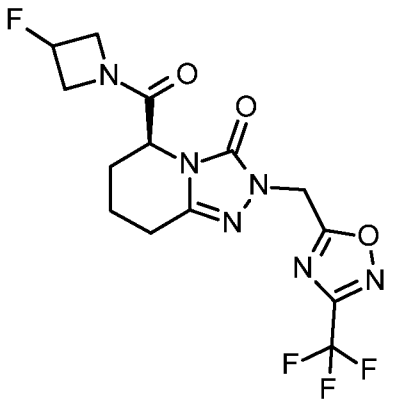
Ácido (5S)–3–Oxo–2–{[2–(trifluorometil)quinolin–4–il]metil}–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (38,5 mg, 98,1 µmol), N,N–diisopropiletilamina (51 µl, 290 µmol), HBTU (48,4 mg, 128 µmol), clorhidrato de (3S)–3–fluoropirrolidina (14,8 mg, 118 µmol). Se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de purificación, se obtuvieron 30,9 mg (68% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,54 min; MS (ESIpos): m /z = 464 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (1,85), –0,008 (16,00), 0,008 (13,66), 0,146 (1,95), 1,732 (2,93), 2,006 (3,22), 2,327 (4,10), 2,366 (2,34), 2,609 (4,59), 2,670 (4,39), 2,709 (2,24), 3,527 (2,54), 3,554 (2,54), 3,608 (2,54), 3,651 (2,34), 3,748 (2,44), 3,777 (11,02), 3,862 (1,76), 3,960 (1,46), 4,328 (6,54), 4,759 (1,46), 4,810 (1,66), 4,890 (1,76), 5,267 (1,95), 5,408 (3,22), 5,459 (6,15), 5,481 (6,54), 5,522 (2,15), 5,800 (2,24), 6,282 (3,22), 7,741 (7,32), 7,748 (5,56), 7,756 (4,68), 7,847 (4,39), 7,865 (3,02), 7,946 (4,10), 7,966 (6,15), 7,983 (3,90), 8,214 (8,39), 8,235 (7,02), 8,371 (4,10), 8,387 (3,90).

Ejemplo 540

(5S)–5–[(3–Fluoroazetidin–1–il)carbonil]–2–{[3–(trifluorometil)–1,2,4–oxadiazol–5–il]metil}–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona



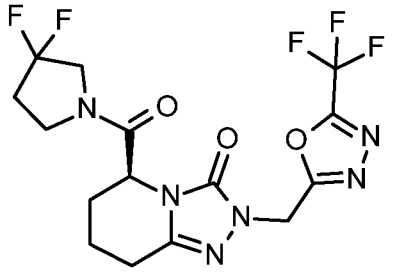
Ácido (5S)–3–Oxo–2–{[3–(trifluorometil)–1,2,4–oxadiazol–5–il]metil}–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (85,0 mg, 82% de pureza, 209 µmol), N,N–diisopropiletilamina (110 µl, 630 µmol), HBTU (103 mg, 272 µmol), clorhidrato de 3–fluoroazetidina (28,0 mg, 251 µmol). Se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de purificación, se obtuvieron 53,0 mg (65% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,24 min; MS (ESIpos): m /z = 391 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (0,75), –0,008 (6,77), 0,008 (6,05), 0,146 (0,77), 1,706 (3,09), 1,728 (5,31), 1,738 (4,23), 1,954 (2,13), 1,967 (2,27), 1,976 (1,96), 2,041 (1,91), 2,053 (2,07), 2,073 (4,26), 2,328 (0,77), 2,366 (0,88), 2,524 (2,07), 2,558 (1,66), 2,586 (2,85), 2,602 (3,73), 2,620 (4,67), 2,632 (6,49), 2,646 (3,21), 2,661 (1,38), 2,675 (2,40), 2,689 (0,88), 2,710 (1,02), 3,926 (1,22), 3,989 (1,44), 4,013 (1,02), 4,160 (0,72), 4,175 (0,80), 4,191 (0,69), 4,215 (1,46), 4,230 (1,52), 4,245 (1,35), 4,261 (1,55), 4,280 (1,52), 4,299 (1,46), 4,338 (0,88), 4,363 (1,60), 4,393 (1,13), 4,428 (0,83), 4,452 (1,02), 4,510 (0,69), 4,527 (0,88), 4,567 (3,76), 4,580 (6,36), 4,593 (3,65), 4,622 (0,80), 4,639 (0,83), 4,676 (0,80), 4,690 (0,80), 4,717 (0,61), 5,349 (1,05), 5,421 (16,00), 5,476 (0,88), 5,492 (1,13), 5,546 (1,05).

Ejemplo 541

(5S)–5–[(3,3–Difluoropirrolidin–1–il)carbonil]–2–{[5–(trifluorometil)–1,3,4–oxadiazol–2–il]metil}–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona



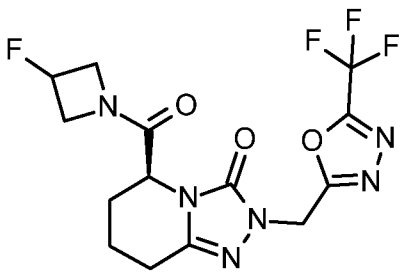
Ácido (5S)–3–Oxo–2–{[5–(trifluorometil)–1,3,4–oxadiazol–2–il]metil}–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (100 mg, 80% de pureza, 240 µmol), N,N–diisopropiletilamina (130 µl, 720 µmol), HBTU (118 mg, 312 µmol), clorhidrato de 3,3–difluoropirrolidina (1:1) (41,4 mg, 288 µmol). Se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas. Después de purificación, se obtuvieron 18,0 mg (18% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,27 min; MS (ESIpos): m /z = 423 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (0,80), –0,008 (6,76), 0,008 (5,45), 0,146 (0,80), 1,257 (1,67), 1,726 (2,55), 1,919 (3,78), 1,979 (4,73), 2,015 (2,04), 2,059 (1,75), 2,076 (1,67), 2,327 (2,47), 2,366 (3,05), 2,380 (1,45), 2,409 (1,75), 2,430 (1,82), 2,577 (4,22), 2,591 (4,15), 2,601 (3,93), 2,616 (4,29), 2,631 (4,29), 2,670 (3,56), 2,710 (2,91), 3,529 (3,35), 3,548 (5,38), 3,567 (2,55), 3,669 (1,96), 3,703 (2,11), 3,730 (1,38), 3,765 (2,76), 3,794 (2,62), 3,811 (2,33), 3,827 (2,11), 3,888 (0,95), 3,908 (2,25), 3,934 (1,60), 3,954 (0,80), 3,993 (1,38), 4,035 (1,16), 4,064 (0,73), 4,148 (0,87), 4,173 (1,16), 4,205 (1,24), 4,769 (1,82), 4,785 (2,40), 4,795 (1,82), 4,844 (1,89), 4,860 (2,18), 4,869 (1,67), 5,253 (1,82), 5,295 (15,13), 5,305 (16,00), 5,347 (3,56), 6,510 (0,65).

Ejemplo 542

(5S)–5–[(3–Fluoroazetidin–1–il)carbonil]–2–{[5–(trifluorometil)–1,3,4–oxadiazol–2–il]metil}–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona



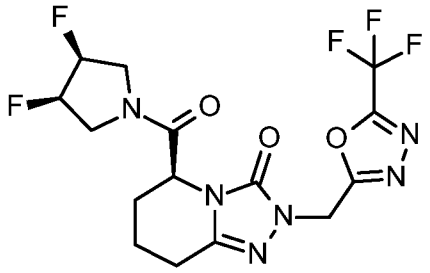
Ácido (5S)–3–Oxo–2–{[5–(trifluorometil)–1,3,4–oxadiazol–2–il]metil}–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (100 mg, 80% de pureza, 240 µmol), N,N–diisopropiletilamina (130 µl, 720 µmol), HBTU (118 mg, 312 µmol), clorhidrato de 3–fluoroazetidina (32,1 mg, 288 µmol). Se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de purificación, se obtuvieron 21,0 mg (22% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,06 min; MS (ESIpos): m /z = 391 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (0,62), –0,008 (4,52), 0,008 (4,71), 0,146 (0,67), 1,406 (0,72), 1,722 (5,05), 1,962 (2,21), 2,040 (2,07), 2,328 (1,83), 2,366 (1,68), 2,523 (4,85), 2,571 (2,88), 2,588 (3,70), 2,609 (4,56), 2,624 (5,67), 2,636 (3,08), 2,652 (1,25), 2,665 (3,22), 2,710 (1,73), 3,826 (0,82), 3,938 (1,35), 3,987 (1,25), 4,175 (0,77), 4,211 (1,39), 4,228 (1,44), 4,258 (1,44), 4,295 (1,44), 4,334 (0,86), 4,360 (1,35), 4,392 (1,06), 4,430 (0,91), 4,459 (1,01), 4,520 (0,82), 4,555 (3,51), 4,567 (5,67), 4,579 (3,51), 4,642 (0,82), 5,260 (1,01), 5,302 (16,00), 5,311 (7,06), 5,353 (1,44), 5,404 (0,96), 5,493 (1,01), 5,546 (0,96), 6,510 (1,20).

Ejemplo 543

(5S)–5–{[(3R,4S)–3,4–Difluoropirrolidin–1–il]carbonil}–2–{[5–(trifluorometil)–1,3,4–oxadiazol–2–il]metil}–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona



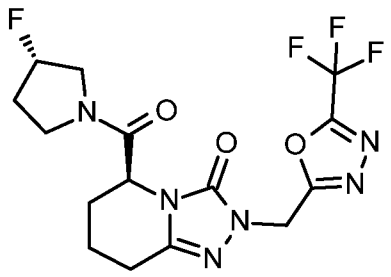
Ácido (5S)–3–Oxo–2–{[5–(trifluorometil)–1,3,4–oxadiazol–2–il]metil}–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (100 mg, 80% de pureza, 240 µmol), N,N–diisopropiletilamina (130 µl, 720 µmol), HBTU (118 mg, 312 µmol), clorhidrato de (3R,4S)–3,4–difluoropirrolidina (1:1) (41,4 mg, 288 µmol). Se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de purificación, se obtuvieron 30,0 mg (30% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,23 min; MS (ESIpos): m /z = 423 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (1,10), –0,008 (9,43), 0,008 (8,71), 0,146 (1,14), 1,413 (1,14), 1,684 (1,95), 1,738 (2,57), 1,750 (2,19), 1,919 (1,05), 1,979 (2,00), 2,001 (1,76), 2,045 (1,48), 2,062 (1,86), 2,071 (1,86), 2,080 (1,52), 2,097 (1,43), 2,327 (1,71), 2,366 (1,57), 2,522 (4,71), 2,571 (2,86), 2,584 (2,81), 2,595 (3,67), 2,604 (2,71), 2,618 (3,81), 2,630 (4,95), 2,643 (2,95), 2,670 (3,29), 2,710 (1,86), 3,455 (0,90), 3,489 (1,62), 3,513 (1,67), 3,535 (1,48), 3,545 (1,67), 3,557 (1,10), 3,567 (1,24), 3,614 (1,19), 3,627 (1,43), 3,647 (1,05), 3,670 (1,52), 3,684 (2,14), 3,703 (1,62), 3,717 (1,71), 3,741 (1,52), 3,752 (1,52), 3,772 (1,29), 3,826 (1,00), 3,870 (1,29), 3,927 (1,19), 3,941 (1,48), 3,957 (0,90), 3,977 (1,29), 3,991 (1,38), 4,007 (0,90), 4,021 (0,81), 4,127 (0,81), 4,142 (1,00), 4,155 (0,86), 4,169 (1,62), 4,183 (1,05), 4,196 (0,95), 4,211 (0,90), 4,806 (4,05), 4,816 (4,81), 4,821 (5,48), 4,831 (4,14), 5,253 (3,14), 5,276 (1,67), 5,294 (16,00), 5,309 (10,86), 5,340 (1,86), 5,351 (3,05), 5,365 (1,24), 5,376 (1,67), 5,388 (1,71), 5,407 (1,43), 5,473 (1,24), 5,481 (1,24).

Ejemplo 544

(5S)–5–{[(3S)–3–Fluoropirrolidin–1–il]carbonil}–2–{[5–(trifluorometil)–1,3,4–oxadiazol–2–il]metil}–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona



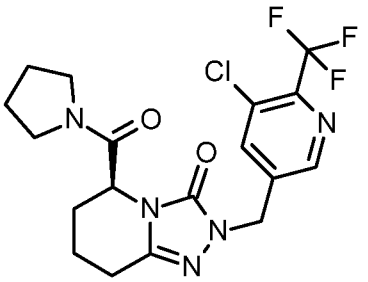
ácido (5S)–3–Oxo–2–{[5–(trifluorometil)–1,3,4–oxadiazol–2–il]metil}–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (100 mg, 80% de pureza, 240 µmol), N,N–diisopropiletilamina (130 µl, 720 µmol), HBTU (118 mg, 312 µmol), clorhidrato de (3S)–3–fluoropirrolidina (36,2 mg, 288 µmol). Se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de purificación, se obtuvieron 18,9 mg (19% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,16 min; MS (ESIpos): m /z = 405 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,150 (4,07), 0,145 (4,07), 1,740 (4,95), 1,910 (1,45), 2,029 (2,04), 2,110 (3,49), 2,268 (1,75), 2,327 (8,44), 2,366 (9,89), 2,584 (4,95), 2,631 (5,53), 2,669 (10,18), 2,709 (11,35), 3,395 (2,62), 3,501 (1,75), 3,651 (3,20), 3,722 (2,91), 3,745 (3,49), 3,770 (2,91), 3,857 (4,07), 4,715 (2,33), 4,774 (3,20), 5,246 (2,91), 5,288 (16,00), 5,297 (9,02), 5,303 (10,47), 5,346 (1,75), 5,388 (2,91), 5,512 (1,75).

Ejemplo 545

(5S)–2–{[5–cloro–6–(trifluorometil)piridin–3–il]metil}–5–(pirrolidin–1–ilcarbonil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona



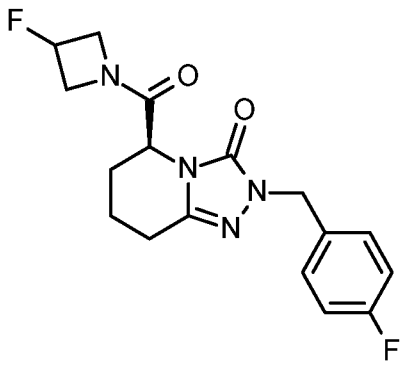
Ácido (5S)–2–{[5–cloro–6–(trifluorometil)piridin–3–il]metil}–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (35,0 mg, 92,9 µmol), N,N–diisopropiletilamina (49 µl, 280 µmol), HBTU (45,8 mg, 121 µmol), pirrolidina (9,3 µl, 110 µmol). Se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas. Después de purificación, se obtuvieron 25,0 mg (63% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,49 min; MS (ESIpos): m /z = 430 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,008 (3,06), 0,008 (2,74), 1,243 (2,70), 1,259 (3,33), 1,647 (1,15), 1,667 (1,47), 1,681 (1,59), 1,691 (1,31), 1,708 (1,15), 1,734 (2,34), 1,744 (2,18), 1,757 (2,50), 1,775 (5,76), 1,792 (9,37), 1,809 (7,07), 1,826 (1,99), 1,894 (1,91), 1,910 (5,56), 1,927 (6,87), 1,943 (4,17), 1,960 (1,23), 1,979 (0,91), 1,992 (0,87), 2,006 (1,67), 2,019 (3,69), 2,028 (4,01), 2,044 (2,18), 2,056 (1,63), 2,063 (1,67), 2,071 (1,59), 2,328 (0,91), 2,366 (0,67), 2,523 (4,09), 2,564 (3,10), 2,575 (2,78), 2,590 (2,30), 2,605 (2,26), 2,616 (3,93), 2,628 (2,34), 2,646 (1,07), 2,660 (1,67), 2,670 (1,79), 2,690 (0,71), 2,710 (0,79), 2,885 (3,65), 3,033 (1,91), 3,235 (1,23), 3,251 (2,54), 3,264 (2,66), 3,281 (4,96), 3,330 (3,73), 3,348 (4,96), 3,360 (1,99), 3,366 (2,62), 3,378 (2,90), 3,396 (1,67), 3,403 (2,02), 3,442 (1,43), 3,459 (3,06), 3,466 (2,26), 3,476 (1,87), 3,484 (3,89), 3,501 (1,75), 3,593 (1,95), 3,610 (3,77), 3,618 (2,14), 3,627 (2,38), 3,635 (3,06), 3,652 (1,43), 4,760 (3,30), 4,769 (3,73), 4,775 (4,53), 4,784 (3,18), 4,992 (0,60), 5,035 (16,00), 5,078 (0,56), 8,067 (6,83), 8,537 (6,95), 8,541 (6,83).

Ejemplo 546

(5S)–5–[(3–Fluoroazetidin–1–il)carbonil]–2–(4–fluorobencil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona



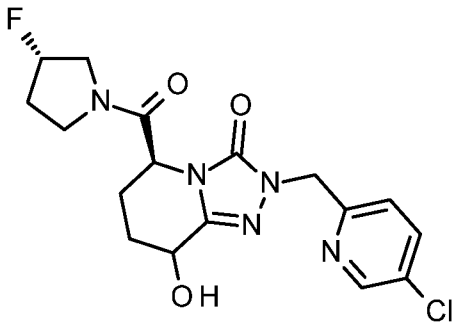
Ácido (5S)–2–(4–Fluorobencil)–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (62,8 mg, 215 µmol), N,N–diisopropiletilamina (110 µl, 650 µmol), HBTU (106 mg, 280 µmol), clorhidrato de 3–fluoroazetidina (1:1) (28,8 mg, 259 µmol). Se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de purificación, se obtuvieron 15,9 mg (21% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,65 min; MS (ESIpos): m /z = 349 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,150 (0,69), –0,008 (9,17), 0,008 (5,47), 0,146 (0,72), 1,175 (0,67), 1,706 (4,47), 1,908 (2,61), 1,947 (2,08), 1,988 (2,36), 2,010 (1,81), 2,022 (1,89), 2,072 (0,81), 2,327 (0,69), 2,366 (0,61), 2,571 (4,19), 2,585 (5,22), 2,598 (2,61), 2,613 (1,08), 2,627 (1,61), 2,640 (0,72), 2,669 (0,81), 2,709 (0,67), 3,894 (0,78), 3,927 (1,42), 3,954 (1,50), 3,987 (1,39), 4,020 (1,14), 4,152 (0,64), 4,166 (0,75), 4,182 (0,61), 4,222 (1,28), 4,236 (1,28), 4,252 (1,53), 4,264 (1,33), 4,288 (1,42), 4,321 (1,28), 4,346 (0,86), 4,392 (0,89), 4,429 (0,67), 4,455 (0,89), 4,496 (0,86), 4,525 (3,69), 4,538 (5,50), 4,551 (3,61), 4,590 (0,50), 4,633 (0,61), 4,648 (0,72), 4,684 (0,64), 4,697 (0,67), 4,798 (16,00), 5,351 (0,89), 5,404 (0,89), 5,494 (0,89), 5,547 (0,86), 7,140 (4,42), 7,161 (9,78), 7,184 (5,97), 7,263 (5,64), 7,277 (6,94), 7,295 (3,83).

Ejemplo 547

(5S,8RS)–2–[(5–cloropiridin–2–il)metil]–5–{[(3S)–3–fluoropirrolidin–1–il]carbonil}–8–hidroxi–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (mezcla diastereomérica; 2 isómeros)



(5S)–2–[(5–cloropiridin–2–il)metil]–5–{[(3S)–3–fluoropirrolidin–1–il]carbonil}–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (66,6 mg, 175 µmol) y sulfato de cerio (IV) (350 mg, 1,05 mmol) se suspendieron en ter–butanol (230 µl) a temperatura ambiente. Posteriormente, ácido sulfúrico acuoso 1 N (230 µl, 4,4 mmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se ajustó a pH 9 con solución acuosa 2 N de hidróxido de sodio. La suspensión se filtró y el filtrado se extrajo tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. Se obtuvieron 40,4 mg (55% de la teoría) del compuesto del título.

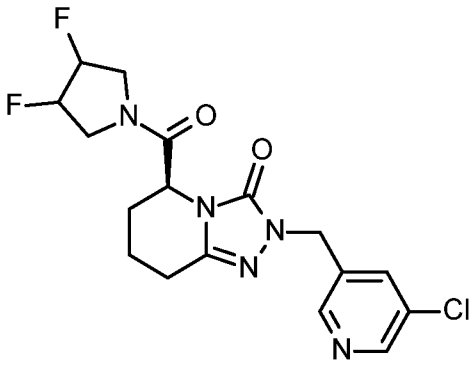
LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 0,73 min; MS (ESIpos): m /z = 396 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,008 (3,50), 1,167 (0,78), 1,215 (0,80), 1,236 (1,14), 1,273 (0,68), 1,283 (0,48), 1,352 (0,59), 1,425 (0,57), 1,526 (0,41), 1,743 (1,70), 1,754 (2,02), 1,767 (2,20), 1,780 (2,30), 1,799 (1,41), 1,812 (1,70), 1,822 (2,02), 1,855 (1,40), 1,873 (0,98), 1,906 (1,16), 1,942 (1,08), 1,988 (0,74), 2,026 (0,56), 2,107 (1,89), 2,124 (1,73), 2,132 (1,74), 2,222 (1,05), 2,234 (1,05), 2,270 (1,43), 2,327 (0,99), 2,366 (1,04), 2,391 (1,34), 2,403 (1,29), 2,432 (0,84), 2,669 (0,72), 3,269 (0,74), 3,343 (0,69), 3,361 (0,68), 3,388 (0,77), 3,398 (0,71), 3,451 (0,53), 3,459 (0,60), 3,486 (0,83), 3,495 (0,78), 3,629 (1,85), 3,641 (2,63), 3,657 (2,17), 3,665 (2,21), 3,685 (1,68), 3,738 (1,68), 3,759 (1,83), 3,779 (1,65), 3,801 (1,05), 3,834 (0,50), 3,866 (2,24), 4,488 (0,63), 4,501 (0,59), 4,526 (3,47), 4,537 (3,85), 4,554 (0,99), 4,673 (0,62), 4,742 (1,35), 4,754 (1,28), 4,798 (1,71), 4,809 (1,65), 4,896 (0,56),

4,906 (0,72), 4,937 (2,42), 4,956 (16,00), 4,998 (0,56), 5,258 (1,44), 5,388 (2,08), 5,517 (1,20), 5,754 (6,83), 5,778 (4,87), 5,789 (5,77), 5,802 (1,23), 7,201 (3,74), 7,223 (3,98), 7,236 (1,17), 7,256 (1,19), 7,926 (4,56), 7,932 (4,63), 7,947 (4,21), 7,953 (4,26), 8,582 (4,62), 8,588 (4,12).

Ejemplo 548

(5S)–2–[(5–cloropiridin–3–il)metil]–5–{[trans–3,4–difluoropirrolidin–1–il]carbonil}–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (mezcla diastereomérica; 2 isómeros)



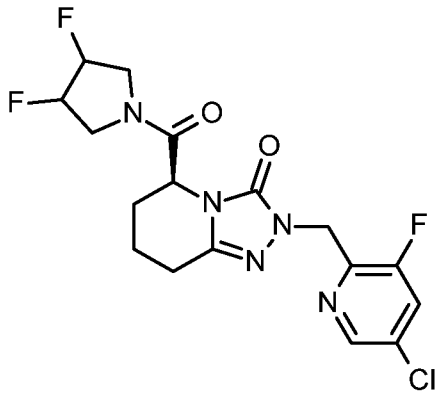
Ácido (5S)–2–[(5–cloropiridin–3–il)metil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (162 mg, 525 µmol) se cargó inicialmente en THF (11 ml) a temperatura ambiente. Posteriormente, HBTU (259 mg, 683 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (460 µl, 2,6 mmol) se añadieron. Después de agitar durante 5 min, clorhidrato de trans–3,4–difluoropirrolidina (90,5 mg, 630 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. HBTU (259 mg, 683 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (460 µl, 2,6 mmol) se añadieron otra vez y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción luego se mezcló con solución acuosa saturada de hidrógeno–carbonato de sodio y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Procedimiento 12). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 2,90 mg (1,4% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,09 min; MS (ESIpos): m /z = 398 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (1,68), –0,008 (14,62), 0,008 (11,46), 0,146 (1,68), 1,146 (0,59), 1,735 (2,72), 1,936 (1,14), 2,000 (1,28), 2,073 (1,23), 2,327 (3,01), 2,366 (1,63), 2,564 (3,01), 2,579 (2,72), 2,590 (2,67), 2,604 (3,80), 2,617 (4,15), 2,629 (2,47), 2,670 (3,60), 2,710 (1,73), 3,570 (0,84), 3,637 (3,36), 3,674 (1,09), 3,712 (1,63), 3,733 (1,19), 3,757 (1,43), 3,822 (1,63), 3,860 (1,09), 3,940 (3,60), 4,014 (1,58), 4,138 (1,19), 4,171 (0,94), 4,203 (1,19), 4,236 (0,94), 4,771 (2,12), 4,780 (1,58), 4,916 (16,00), 5,309 (1,78), 5,444 (2,22), 5,537 (0,84), 7,760 (7,85), 8,425 (7,90), 8,564 (7,26), 8,570 (7,26).

Ejemplo 549

(5S)–2–[(5–cloro–3–fluoropiridin–3–il)metil]–5–{[trans–3,4–difluoropirrolidin–1–il]carbonil}–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (mezcla diastereomérica; 2 isómeros)



Ácido (5S)–2–[(5–cloro–3–fluoropiridin–2–il)metil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (212 mg, 650 µmol) se cargó inicialmente en THF (14 ml) a temperatura ambiente. Posteriormente, HBTU

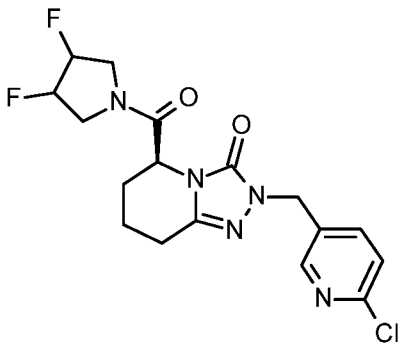
(320 mg, 845 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (570 µl, 3,2 mmol) se añadieron. Después de agitar durante 5 min, clorhidrato de trans–3,4–difluoropirrolidina (112 mg, 780 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. HBTU (320 mg, 845 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (570 µl, 3,2 mmol) se añadieron otra vez y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción luego se mezcló con solución acuosa saturada de hidrógeno–carbonato de sodio y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Procedimiento 12). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 26,5 mg (10% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,18 min; MS (ESIpos): m /z = 416 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (2,07), –0,008 (16,00), 0,008 (12,99), 0,146 (1,88), 1,147 (0,75), 1,719 (6,31), 1,731 (4,52), 1,879 (1,41), 1,902 (1,98), 1,914 (1,79), 1,968 (1,79), 2,035 (1,51), 2,055 (1,88), 2,074 (2,35), 2,093 (2,45), 2,110 (1,88), 2,128 (1,13), 2,327 (4,14), 2,366 (2,07), 2,558 (9,13), 2,571 (9,13), 2,584 (4,80), 2,600 (2,07), 2,613 (3,01), 2,669 (4,99), 2,709 (2,45), 3,527 (1,32), 3,563 (1,60), 3,627 (6,12), 3,665 (1,88), 3,711 (4,24), 3,745 (2,45), 3,782 (1,69), 3,813 (3,01), 3,850 (2,35), 3,936 (5,84), 4,015 (3,67), 4,127 (1,88), 4,160 (1,60), 4,190 (1,98), 4,223 (1,69), 4,726 (2,73), 4,737 (3,48), 4,742 (3,67), 4,752 (2,92), 4,855 (2,73), 4,870 (3,58), 4,880 (2,64), 4,902 (4,42), 4,941 (10,82), 4,990 (10,82), 5,029 (4,24), 5,308 (2,73), 5,427 (3,86), 5,441 (3,58), 5,533 (1,51), 5,565 (1,41), 8,089 (6,59), 8,094 (7,25), 8,114 (7,06), 8,118 (7,44), 8,478 (8,19), 8,482 (8,38).

Ejemplo 550

(5S)–2–[(6–cloropiridin–3–il)metil]–5–{[trans–3,4–difluoropirrolidin–1–il]carbonil}–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (mezcla diastereomérica; 2 isómeros)



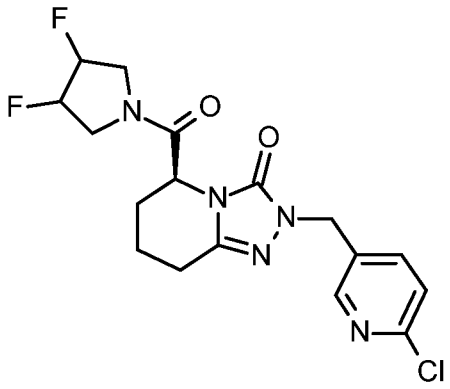
Ácido (5S)–2–[(6–cloropiridin–3–il)metil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (200 mg, 649 µmol) se cargó inicialmente en THF (14 ml) a temperatura ambiente. Posteriormente, HBTU (320 mg, 843 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (570 µl, 3,2 mmol) se añadieron. Después de agitar durante 5 min, clorhidrato de trans–3,4–difluoropirrolidina (112 mg, 779 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La suspensión se filtró y el filtrado se mezcló con solución acuosa saturada de hidrógeno–carbonato de sodio y se extrajo dos veces con acetato de etilo. La fase acuosa se acidificó con ácido clorhídrico acuoso 1 N y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_18, 10 µm, 125 mm x 40 mm; eluyente: gradiente (acetonitrilo/agua con 0,1% de ácido fórmico)). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 71,5 mg (28% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,10 min; MS (ESIpos): m /z = 398 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (0,57), –0,008 (4,53), 0,008 (5,49), 0,146 (0,57), 1,648 (0,77), 1,672 (0,75), 1,720 (2,21), 1,730 (2,59), 1,742 (2,35), 1,887 (0,75), 1,912 (0,77), 1,928 (0,99), 1,959 (0,50), 1,995 (1,10), 2,020 (0,70), 2,030 (0,70), 2,037 (0,68), 2,045 (0,79), 2,057 (0,75), 2,065 (0,88), 2,073 (1,22), 2,082 (0,95), 2,099 (1,10), 2,108 (1,02), 2,116 (0,83), 2,124 (0,84), 2,134 (0,72), 2,327 (0,79), 2,366 (0,75), 2,524 (3,00), 2,566 (2,71), 2,576 (2,64), 2,591 (3,79), 2,604 (4,17), 2,616 (2,26), 2,633 (0,83), 2,646 (1,29), 2,660 (0,77), 2,665 (0,74), 2,669 (0,88), 2,710 (0,74), 3,528 (0,65), 3,565 (0,90), 3,633 (3,32), 3,667 (1,08), 3,709 (1,83), 3,730 (1,33), 3,753 (1,42), 3,766 (0,63), 3,789 (1,08), 3,820 (1,85), 3,845 (0,77), 3,857 (1,15), 3,914 (0,65), 3,936 (3,36), 4,013 (1,96), 4,023 (1,35), 4,132 (1,02), 4,166 (0,88), 4,196 (1,06), 4,230 (0,83), 4,739 (1,67), 4,749 (2,03), 4,755 (2,15), 4,765 (1,63), 4,883 (16,00), 4,907 (1,53), 5,257 (0,41), 5,310 (1,56), 5,399 (0,84), 5,425 (1,87), 5,442 (1,99), 5,533 (0,75), 5,567 (0,74), 7,506 (6,29), 7,527 (7,96), 7,690 (4,02), 7,696 (4,04), 7,710 (3,34), 7,716 (3,29), 8,299 (5,30), 8,304 (5,14).

Ejemplo 551

(5S)–2–[(6–cloropiridin–3–il)metil]–5–{[trans–3,4–difluoropirrolidin–1–il]carbonil}–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (isómero 1)



(5S)–2–[(6–cloropiridin–3–il)metil]–5–{[trans–3,4–difluoropirrolidin–1–il]carbonil}–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (mezcla diastereomérica; 2 isómeros) se separó por HPLC preparativa quiral [preparación de la muestra: 71,5 mg disuelto en 2 ml de etanol y 2 ml de diclorometano; volumen de inyección: 0,3 ml; columna: Daicel Chiralpak® IF 5 µm, 250 x 20 mm; eluyente: n–heptano/etanol 35:65; tasa de flujo: 15 ml/min; temperatura 25 ºC; detección UV: 210 nm]. Después de la separación, se aislaron 19,2 mg de isómero 1, que se eluyó primero y 20,3 mg de isómero 2, que se eluyó más tarde.

Isómero 1:

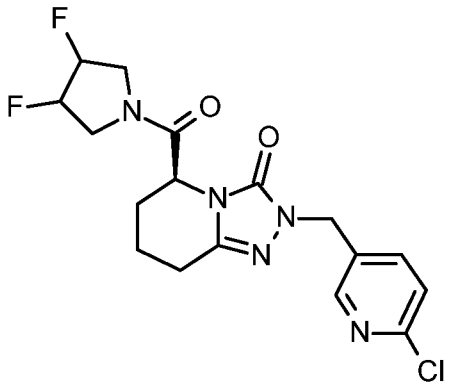
HPLC quiral analítica: R_t = 2,66 min, d. e. = 99% [columna: Daicel Chiralpak® IF–3 50 x 4,6 mm; eluyente: n–heptano/etanol 50:50; tasa de flujo: 1 ml/min; detección UV: 220 nm].

LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,59 min; MS (ESIpos): m /z = 398 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (0,77), –0,008 (5,90), 0,008 (6,28), 0,146 (0,70), 1,237 (0,41), 1,647 (0,98), 1,732 (1,32), 1,741 (1,34), 1,755 (1,01), 1,958 (0,70), 1,995 (1,68), 2,020 (1,08), 2,029 (1,03), 2,045 (1,15), 2,057 (1,10), 2,065 (1,20), 2,073 (1,08), 2,327 (1,39), 2,366 (0,91), 2,523 (4,61), 2,565 (2,30), 2,576 (2,25), 2,591 (2,95), 2,604 (3,05), 2,616 (1,80), 2,634 (0,72), 2,646 (1,01), 2,669 (1,61), 2,710 (1,03), 3,092 (1,49), 3,633 (4,37), 3,672 (0,67), 3,708 (2,37), 3,729 (1,63), 3,765 (0,41), 3,784 (1,13), 3,811 (0,86), 3,844 (1,10), 3,914 (0,84), 3,947 (1,10), 4,132 (1,54), 4,166 (1,34), 4,196 (1,63), 4,229 (1,25), 4,888 (16,00), 4,907 (2,42), 5,310 (1,15), 5,426 (1,82), 5,532 (1,13), 7,507 (4,56), 7,527 (5,83), 7,688 (3,24), 7,695 (3,33), 7,709 (2,69), 7,715 (2,81), 8,299 (3,72), 8,304 (3,79).

Ejemplo 552

(5S)–2–[(6–cloropiridin–3–il)metil]–5–{[trans–3,4–difluoropirrolidin–1–il]carbonil}–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (isómero 2)



(5S)–2–[(6–cloropiridin–3–il)metil]–5–{[trans–3,4–difluoropirrolidin–1–il]carbonil}–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (mezcla diastereomérica; 2 isómeros) se separó por HPLC preparativa quiral [preparación de la muestra: 71,5 mg disuelto en 2 ml de etanol y 2 ml de diclorometano; volumen de inyección: 0,3 ml; columna: Daicel Chiralpak® IF 5 µm, 250 x 20 mm; eluyente: n–heptano/etanol 35:65; tasa de flujo: 15 ml/min; temperatura 25 ºC;

detección UV: 210 nm]. Después de la separación, se aislaron 19,2 mg de isómero 1, que se eluyó primero y 20,3 mg de isómero 2, que se eluyó más tarde.

Isómero 2:

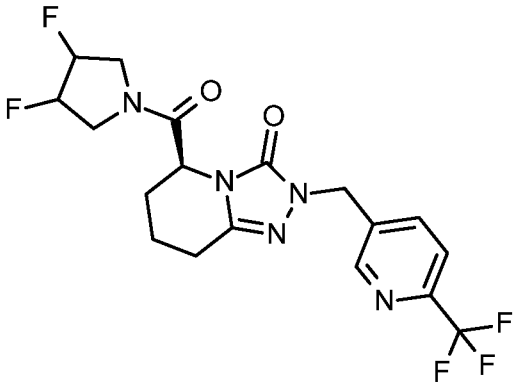
HPLC quiral analítica: R_t = 3,85 min, d. e. = 99% [columna: Daicel Chiralpak® IF–3 50 x 4,6 mm; eluyente: n–heptano/etanol 50:50; tasa de flujo: 1 ml/min; detección UV: 220 nm].

LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,60 min; MS (ESIpos): m /z = 398 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (0,56), –0,008 (4,82), 0,008 (5,43), 0,146 (0,58), 1,236 (0,48), 1,719 (2,19), 1,730 (2,33), 1,742 (1,97), 1,889 (0,92), 1,928 (1,31), 2,098 (1,19), 2,108 (1,05), 2,117 (1,01), 2,124 (1,07), 2,134 (0,86), 2,327 (1,15), 2,366 (0,42), 2,567 (2,57), 2,575 (2,43), 2,590 (3,10), 2,604 (3,42), 2,617 (1,87), 2,633 (0,88), 2,646 (1,15), 2,669 (1,57), 2,710 (0,78), 3,092 (1,25), 3,528 (0,86), 3,565 (1,21), 3,630 (0,98), 3,666 (1,19), 3,701 (0,56), 3,733 (0,54), 3,753 (1,89), 3,789 (1,49), 3,821 (1,93), 3,857 (1,29), 3,935 (4,26), 3,979 (0,44), 4,014 (2,75), 4,739 (2,19), 4,749 (2,77), 4,754 (2,93), 4,764 (2,23), 4,883 (16,00), 5,309 (1,19), 5,443 (1,95), 5,568 (1,07), 7,506 (4,64), 7,527 (5,95), 7,690 (3,22), 7,696 (3,46), 7,711 (2,75), 7,717 (2,87), 8,298 (4,10), 8,304 (4,34).

Ejemplo 553

(5S)–5–{[trans–3,4–Difluoropirrolidin–1–il]carbonil}–2–{[6–(trifluorometil)piridin–3–il]metil}–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (isómero 1)



Ácido (5S)–3–Oxo–2–{[6–(trifluorometil)piridin–3–il]metil}–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (389 mg, 88% de pureza, 1,00 mmol) se cargó inicialmente en THF (21 ml) a temperatura ambiente. Posteriormente, HBTU (493 mg, 1,30 mmol) y N,N–diisopropiletilamina (870 µl, 5,0 mmol) se añadieron. Después de agitar durante 5 min, clorhidrato de trans–3,4–difluoropirrolidina (172 mg, 1,20 mmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La suspensión se filtró y el filtrado se mezcló con solución acuosa saturada de hidrógeno–carbonato de sodio y se extrajo dos veces con acetato de etilo. La fase acuosa se acidificó con ácido clorhídrico acuoso 1 N y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 40 mm; eluyente: gradiente (acetonitrilo/agua con 0,1% de ácido fórmico)). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 128,5 mg (84% de pureza, 25% de la teoría) de una mezcla diastereomérica (2 isómeros).

La mezcla diastereomérica (2 isómeros) se separó por HPLC preparativa quiral [preparación de la muestra: 128,5 mg disuelto en 2 ml de etanol y 2 ml de n–heptano; volumen de inyección: 0,4 ml; columna: Daicel Chiralpak® IC 5 µm, 250 x 20 mm; eluyente: n–heptano/etanol 50:50; tasa de flujo: 15 ml/min; temperatura 40 ºC; detección UV: 220 nm]. Después de la separación, se aislaron 43 mg de isómero 1, que se eluyó primero y 45,5 mg de isómero 2, que se eluyó más tarde.

Isómero 1:

HPLC quiral analítica: R_t = 1,74 min, d. e. = 99% [columna: Daicel Chiralpak® IC–3 3 µm, 50 x 4,6 mm; eluyente: n–heptano/etanol 50:50; tasa de flujo: 1 ml/min; detección UV: 220 nm].

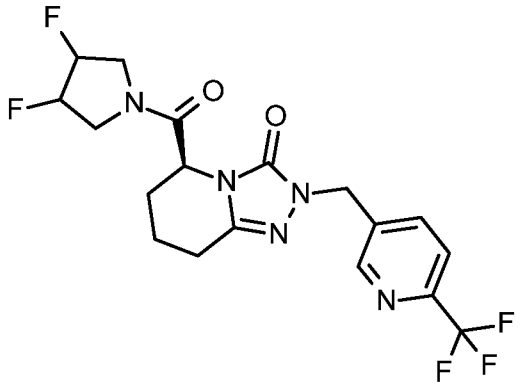
LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,25 min; MS (ESIpos): m /z = 432 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (1,66), –0,008 (13,19), 0,008 (12,41), 0,146 (1,56), 1,196 (0,61), 1,213 (1,39), 1,231 (0,78), 1,651 (1,02), 1,751 (1,36), 2,008 (1,69), 2,031 (1,39), 2,055 (1,15), 2,075 (1,15), 2,327 (1,36), 2,366 (0,68), 2,560 (2,37), 2,575 (2,10), 2,586 (1,97), 2,600 (2,88), 2,613 (2,98), 2,626 (1,73), 2,669 (1,97), 2,710 (0,68), 3,638 (4,24), 3,677 (0,75), 3,713 (2,37), 3,735 (1,56), 3,773 (0,44), 3,815 (0,92), 3,849 (1,05), 3,919 (0,81),

3,952 (1,12), 4,139 (1,59), 4,172 (1,39), 4,202 (1,76), 4,235 (1,25), 4,901 (2,14), 4,916 (2,95), 4,926 (2,10), 4,972 (0,58), 5,013 (9,08), 5,058 (0,58), 5,312 (1,15), 5,427 (1,93), 5,533 (1,19), 7,911 (14,88), 7,915 (16,00), 8,644 (5,59).

Ejemplo 554

(5S)–5–{[trans–3,4–Difluoropirrolidin–1–il]carbonil}–2–{[6–(trifluorometil)piridin–3–il]metil}–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (isómero 2)



(5S)–5–{[trans–3,4–Difluoropirrolidin–1–il]carbonil}–2–{[6–(trifluorometil)piridin–3–il]metil}–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (mezcla diastereomérica; 2 isómeros) se separó por HPLC preparativa quiral [preparación de la muestra: 128,5 mg disuelto en 2 ml de etanol y 2 ml de n–heptano; volumen de inyección: 0,4 ml; columna: Daicel Chiralpak® IC 5 µm, 250 x 20 mm; eluyente: n–heptano/etanol 50:50; tasa de flujo: 15 ml/min; temperatura 40 ºC; detección UV: 220 nm]. Después de la separación, se aislaron 43 mg de isómero 1, que se eluyó primero y 45,5 mg de isómero 2, que se eluyó más tarde.

Isómero 2:

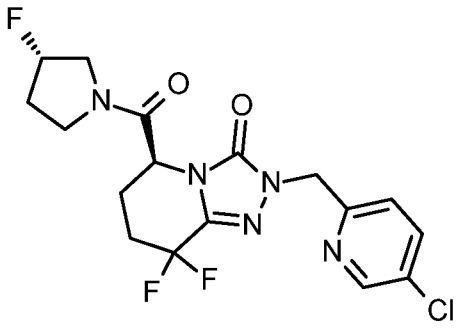
HPLC quiral analítica: R_t = 2,51 min, d. e. = 99% [columna: Daicel Chiralpak® IC–3 3 µm, 50 x 4,6 mm; eluyente: n–heptano/etanol 50:50; tasa de flujo: 1 ml/min; detección UV: 220 nm].

LC–MS (Procedimiento 8): R_t = 1,80 min; MS (ESIpos): m /z = 432 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (1,97), –0,008 (16,00), 0,146 (1,86), 1,726 (1,43), 1,740 (1,55), 1,939 (0,89), 2,108 (0,81), 2,328 (1,66), 2,366 (1,28), 2,576 (1,70), 2,584 (1,55), 2,600 (2,09), 2,613 (2,28), 2,626 (1,20), 2,670 (2,01), 2,710 (1,28), 3,534 (0,58), 3,570 (0,85), 3,635 (0,58), 3,671 (0,81), 3,759 (1,20), 3,796 (0,89), 3,827 (1,24), 3,864 (0,85), 3,940 (2,90), 4,019 (1,97), 4,755 (1,43), 4,770 (1,97), 4,780 (1,51), 5,010 (9,89), 5,310 (0,85), 5,446 (1,35), 5,574 (0,73), 7,912 (8,81), 7,915 (10,01), 8,645 (3,29).

Ejemplo 555

(5S)–2–[(5–cloropiridin–2–il)metil]–8,8–difluoro–5–{[(3S)–3–fluoropirrolidin–1–il]carbonil}–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona



Bajo argón: (5S)–2–[(5–cloropiridin–2–il)metil]–5–{[(3S)–3–fluoropirrolidin–1–il]carbonil}–6,7–dihidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3,8(2H,5H)–diona (20,7 mg, 71% de pureza, 37,2 µmol) se cargó inicialmente en diclorometano (3,8 ml) a temperatura ambiente. Posteriormente, trifluoruro de dietilaminoazufre (15 µl, 110 µmol) se añadió y la mezcla se agitó a 40 °C durante la noche. La mezcla de reacción se mezcló con agua y solución acuosa saturada de hidrógeno–carbonato de sodio. La fase acuosa se extrajo cuatro veces con diclorometano y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. El residuo se purificó

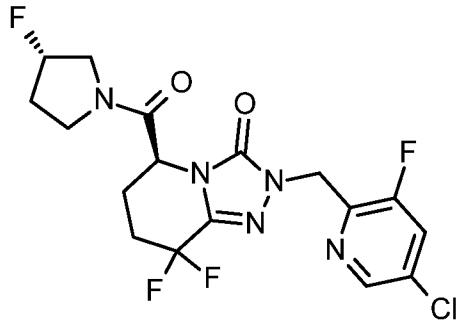
por HPLC preparativa (Chromatorex C_18, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente (acetonitrilo/agua con 0,1% de ácido fórmico)). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 7,00 mg (44% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,77 min; MS (ESIpos): m /z = 416 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (1,99), –0,008 (15,19), 0,008 (16,00), 0,146 (1,74), 1,072 (1,31), 1,126 (1,25), 1,146 (1,31), 1,178 (1,56), 1,190 (1,43), 1,364 (0,93), 2,151 (1,06), 2,327 (5,23), 2,366 (3,24), 2,669 (4,86), 2,710 (2,24), 3,526 (0,75), 3,645 (1,43), 3,673 (1,31), 3,700 (1,12), 3,777 (1,18), 3,889 (1,25), 4,896 (0,81), 4,960 (1,12), 5,064 (5,60), 5,078 (3,55), 5,276 (0,75), 5,406 (1,00), 7,282 (2,93), 7,303 (3,18), 7,951 (2,18), 7,957 (2,37), 7,972 (2,24), 7,979 (2,30), 8,440 (0,68), 8,590 (2,49).

Ejemplo 556

(5S)–2–[(5–cloro–3–fluoropiridin–2–il)metil]–8,8–difluoro–5–{[(3S)–3–fluoropirrolidin–1–il]carbonil}–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona



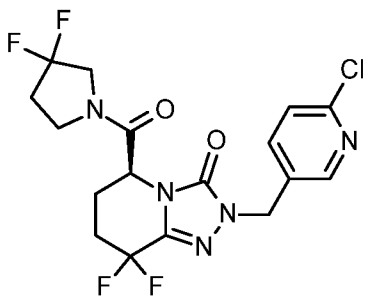
Bajo argón: (5S)–2–[(5–cloro–3–fluoropiridin–2–il)metil]–5–{[(3S)–3–fluoropirrolidin–1–il]carbonil}–6,7–dihidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3,8(2H,5H)–diona (25,8 mg, 79% de pureza, 49,4 µmol) se cargó inicialmente en diclorometano (5,1 ml) a temperatura ambiente. Posteriormente, trifluoruro de dietilaminoazufre (20 µl, 150 µmol) se añadió y la mezcla se agitó a 40 °C durante la noche. Trifluoruro de dietilaminoazufre (8 µl, 59 µmol) se añadió otra vez y la mezcla se agitó a 40 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se mezcló con agua y solución acuosa saturada de hidrógeno–carbonato de sodio. La fase acuosa se extrajo cuatro veces con diclorometano y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_18, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente (acetonitrilo/agua con 0,1% de ácido fórmico)). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 9,10 mg (42% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,42 min; MS (ESIpos): m /z = 434 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (1,72), –0,008 (14,25), 0,008 (16,00), 0,146 (1,68), 1,148 (0,62), 2,144 (1,21), 2,249 (1,13), 2,327 (4,24), 2,366 (2,01), 2,670 (3,11), 2,710 (1,46), 3,416 (0,95), 3,477 (0,69), 3,520 (0,77), 3,611 (0,62), 3,637 (1,86), 3,668 (1,72), 3,698 (1,28), 3,745 (0,99), 3,767 (1,53), 3,790 (1,21), 3,813 (0,88), 3,881 (1,79), 4,893 (1,13), 4,952 (1,46), 5,084 (1,02), 5,123 (4,05), 5,144 (2,63), 5,183 (0,73), 5,273 (0,99), 5,403 (1,21), 5,528 (0,66), 8,136 (2,30), 8,155 (2,23), 8,160 (2,37), 8,501 (3,14).

Ejemplo 557

(5S)–2–[(6–cloropiridin–3–il)metil]–5–[(3,3–difluoropirrolidin–1–il)carbonil]–8,8–difluoro–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona



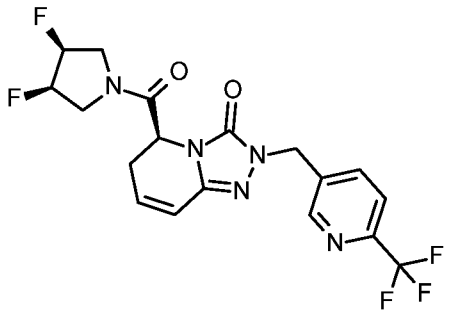
(5S)–2–[(6–cloropiridin–3–il)metil]–5–[(3,3–difluoropirrolidin–1–il)carbonil]–6,7–dihidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3,8(2H,5H)–diona (47,3 mg, 115 µmol) se cargó inicialmente bajo argón en diclorometano (12 ml, 180 mmol) a temperatura ambiente. Posteriormente, trifluoruro de dietilaminoazufre (46 µl, 340 µmol) se añadió y la mezcla se agitó a 40 °C durante la noche. La mezcla de reacción se mezcló con agua y solución acuosa saturada de hidrógeno–carbonato de sodio. La fase acuosa se extrajo cuatro veces con diclorometano y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente (acetonitrilo/agua con 0,1% de ácido fórmico)). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 40 mg (80% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,50 min; MS (ESIpos): m /z = 434 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (0,94), –0,008 (7,23), 0,008 (7,13), 0,146 (0,88), 2,281 (2,47), 2,323 (2,09), 2,327 (2,43), 2,366 (1,18), 2,416 (1,59), 2,442 (1,91), 2,463 (1,83), 2,523 (3,29), 2,564 (1,51), 2,580 (1,04), 2,597 (0,78), 2,617 (0,48), 2,665 (1,00), 2,670 (1,26), 2,710 (0,58), 3,556 (1,97), 3,575 (3,31), 3,595 (1,83), 3,696 (1,10), 3,729 (1,30), 3,760 (0,88), 3,791 (1,35), 3,824 (1,73), 3,843 (1,32), 3,862 (0,80), 3,881 (0,72), 3,900 (1,41), 3,919 (0,78), 3,927 (0,84), 4,042 (0,78), 4,070 (0,52), 4,085 (0,72), 4,112 (0,42), 4,146 (0,50), 4,181 (0,66), 4,204 (0,70), 4,936 (1,59), 5,008 (1,59), 5,045 (16,00), 7,539 (4,94), 7,560 (6,24), 7,724 (3,37), 7,730 (3,41), 7,744 (2,75), 7,750 (2,87), 8,334 (4,38), 8,340 (4,38).

Ejemplo 558

(5S)–5–{[(3R,4S)–3,4–Difluoropirrolidin–1–il]carbonil}–2–{[6–(trifluorometil)piridin–3–il]metil}–5,6–dihidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona



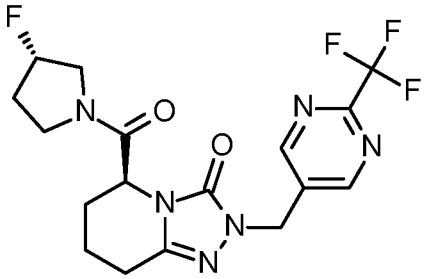
(5S)–5–{[(3R,4S)–3,4–Difluoropirrolidin–1–il]carbonil}–2–{[6–(trifluorometil)piridin–3–il]metil}–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (176 mg, 408 µmol) y sulfato de cerio (IV) (542 mg, 1,63 mmol) se suspendieron en ter–butanol (1,7 ml) a temperatura ambiente. Posteriormente, ácido sulfúrico acuoso 1 N (1,7 ml, 32 mmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 72 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se ajustó a pH 9 con solución acuosa 2 N de hidróxido de sodio. La suspensión se filtró y el filtrado se extrajo tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 40 mm; eluyente: gradiente (acetonitrilo/agua con 0,1% de ácido fórmico)). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron el residuo se separó por HPLC preparativa quiral [preparación de la muestra: 34,8 mg disuelto en 3 ml de etanol; volumen de inyección: 0,3 ml; columna: Daicel Chiralcel OX–H 5 µm, 250 x 20 mm; eluyente: n–heptano/etanol 25:75; tasa de flujo: 15 ml/min; temperatura 50 ºC; detección UV: 220 nm]. Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 11,0 mg (6% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 1,01 min; MS (ESIpos): m /z = 430 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (1,91), –0,008 (15,66), 0,008 (16,00), 0,146 (1,78), 0,996 (3,35), 1,006 (3,56), 1,131 (1,98), 1,150 (3,83), 1,168 (2,05), 1,223 (2,53), 1,240 (2,74), 1,347 (2,87), 1,475 (2,74), 2,287 (7,04), 2,327 (2,46), 2,366 (1,85), 2,670 (2,94), 2,709 (1,85), 2,906 (1,37), 3,777 (0,62), 3,896 (0,62), 3,950 (0,55), 5,087 (4,85), 5,108 (0,82), 6,250 (0,62), 6,316 (1,23), 7,923 (4,72), 8,661 (2,05).

Ejemplo 559

(5S)–5–{[(3S)–3–Fluoropirrolidin–1–il]carbonil}–2–{[2–(trifluorometil)pirimidin–5–il]metil}–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona



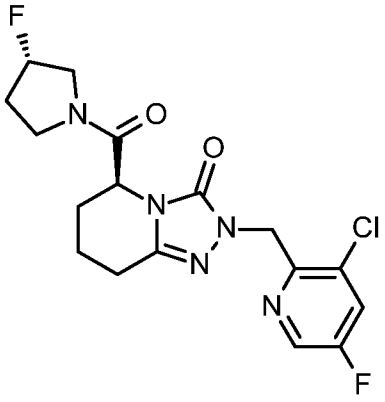
Ácido (5S)–3–Oxo–2–{[2–(trifluorometil)pirimidin–5–il]metil}–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (22,0 mg, 79% de pureza, 26,9 µmol) se cargó inicialmente en THF (2,0 ml) a temperatura ambiente. Posteriormente, HBTU (31,6 mg, 83,3 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (56 µl, 320 µmol) se añadieron. Después de agitar durante 5 min, clorhidrato de (3S)–3–fluoropirrolidina (9,66 mg, 76,9 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se mezcló con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con solución saturada de hidrógeno–carbonato de sodio, agua y solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio y se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Procedimiento 14). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 0,4 mg (3,6% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,30 min; MS (ESIpos): m /z = 415 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (2,02), –0,008 (16,00), 0,008 (15,11), 0,146 (1,96), 1,148 (0,70), 1,405 (2,85), 2,327 (4,62), 2,366 (1,96), 2,393 (5,82), 2,670 (4,17), 2,710 (1,71), 3,876 (0,57), 9,068 (1,90).

Ejemplo 560

(5S)–2–[(3–cloro–5–fluoropiridin–2–il)metil]–5–{[(3S)–3–fluoropirrolidin–1–il]carbonil}–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona



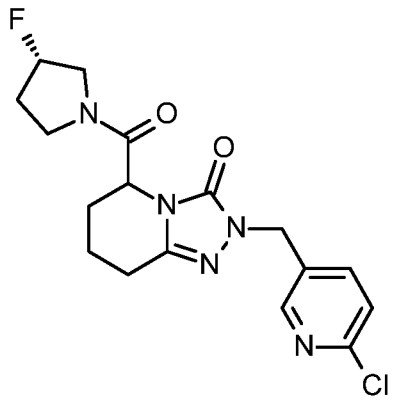
Ácido (5S)–2–[(3–cloro–5–fluoropiridin–2–il)metil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (150 mg, 459 µmol) se cargó inicialmente en THF (37 µl) y HBTU (226 mg, 597 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (240 µl, 1,4 mmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 min, clorhidrato de (3S)–3–fluoropirrolidina (63,4 mg, 505 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex $C_1$8, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 42,7 mg (23% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,04 min; MS (ESIpos): m /z = 398 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (0,48), –0,008 (3,94), 0,008 (3,64), 0,146 (0,42), 1,243 (0,46), 1,258 (0,46), 1,726 (1,88), 1,894 (0,48), 2,016 (0,71), 2,073 (16,00), 2,094 (1,03), 2,264 (0,57), 2,327 (1,25), 2,366 (0,69), 2,578 (1,45), 2,621 (0,53), 2,669 (1,25), 2,710 (0,67), 3,359 (0,42), 3,405 (0,48), 3,501 (0,46), 3,628 (1,23), 3,651 (1,19), 3,680 (0,77), 3,724 (0,91), 3,746 (1,03), 3,769 (0,83), 3,790 (0,67), 3,857 (1,37), 4,680 (0,65), 4,695 (0,79), 4,705 (0,65), 4,736 (0,79), 4,745 (0,89), 4,751 (1,01), 4,761 (0,77), 4,940 (1,21), 4,980 (3,19), 5,016 (1,88), 5,026 (2,16), 5,056 (0,63), 5,065 (0,87), 5,257 (0,65), 5,388 (0,85), 5,509 (0,51), 8,101 (1,66), 8,107 (1,82), 8,122 (1,78), 8,129 (1,84), 8,546 (3,25), 8,553 (3,19).

Ejemplo 561

(5RS)–2–[(6–Chlorpiridin–3–il)metil]–5–{[(3S)–3–fluorpirrolidin–1–il]carbonil}–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–on (racemato)



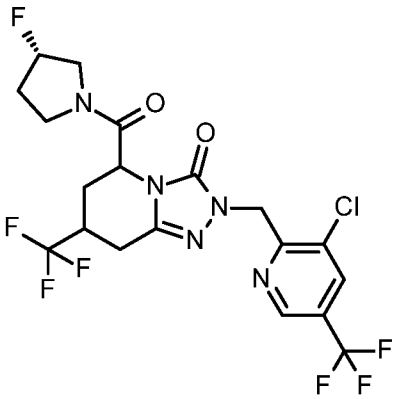
Ácido (5RS)–2–[(6–cloropiridin–3–il)metil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (racemato) (130 mg, 421 µmol) se cargó inicialmente en THF (34 µl) y hexafluorofosfato de 1–[bis(dimetilamino)metilen]–1H–benzotriazol–1–io 3–óxido (208 mg, 547 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (220 µl, 1,3 mmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 min, clorhidrato de (3S)–3–fluoropirrolidina (58,2 mg, 463 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 73,6 mg (46% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,02 min; MS (ESIpos): m /z = 380 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (1,02), –0,008 (13,52), 0,008 (9,53), 0,146 (1,12), 1,110 (0,63), 1,147 (0,44), 1,727 (2,58), 1,908 (0,63), 1,993 (3,02), 2,102 (2,14), 2,137 (1,70), 2,255 (1,26), 2,366 (1,70), 2,518 (12,01), 2,523 (9,78), 2,558 (3,50), 2,601 (3,84), 2,613 (2,33), 2,644 (1,41), 2,710 (1,80), 2,881 (14,25), 3,391 (1,07), 3,519 (1,70), 3,543 (1,60), 3,568 (1,46), 3,595 (2,67), 3,632 (1,95), 3,654 (1,75), 3,675 (1,51), 3,696 (0,78), 3,717 (0,92), 3,741 (1,75), 3,772 (1,26), 3,781 (1,22), 3,851 (1,60), 3,939 (1,22), 4,002 (0,63), 4,035 (0,39), 4,678 (0,83), 4,687 (0,97), 4,751 (1,26), 4,822 (1,41), 4,860 (1,80), 4,881 (16,00), 5,259 (1,12), 5,349 (0,83), 5,390 (1,22), 5,479 (0,83), 5,510 (0,63), 7,505 (6,42), 7,525 (7,88), 7,683 (3,02), 7,690 (5,45), 7,696 (3,21), 7,704 (2,48), 7,710 (4,38), 7,717 (2,33), 8,297 (5,25).

Ejemplo 562

(5RS,7RS)–2–{[3–cloro–5–(trifluorometil)piridin–2–il]metil}–5–{[(3S)–3–fluoropirrolidin–1–il]carbonil}–7–(trifluorometil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (mezcla diastereomérica, 2 isómeros)



Ácido (5RS,7RS)–2–{[3–cloro–5–(trifluorometil)piridin–2–il]metil}–3–oxo–7–(trifluorometil)–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (mezcla diastereomérica; 4 isómeros) (423 mg, 50% de pureza, 476 µmol) se cargó inicialmente en THF (4,5 ml) y HBTU (234 mg, 618 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (250 µl, 1,4 mmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 min, clorhidrato de (3S)–3–fluoropirrolidina (71,7 mg, 571 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la

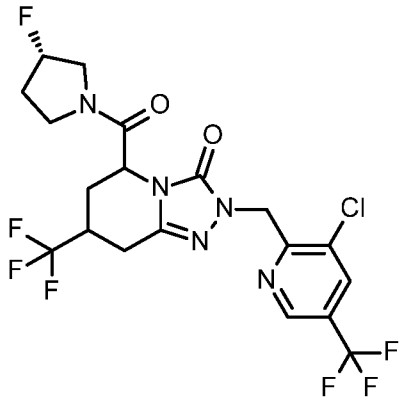
noche. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 54,6 mg (22% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,70 min; MS (ESIpos): m /z = 516 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (1,14), –0,008 (16,00), 0,008 (8,79), 0,146 (1,14), 1,148 (0,44), 2,166 (1,01), 2,230 (1,31), 2,278 (1,11), 2,327 (2,72), 2,366 (1,34), 2,523 (8,12), 2,669 (3,05), 2,696 (1,07), 2,710 (1,84), 2,729 (0,64), 2,963 (1,61), 2,995 (1,27), 3,572 (0,57), 3,637 (0,84), 3,670 (0,77), 3,853 (0,50), 3,998 (0,57), 4,946 (0,44), 4,982 (0,54), 5,023 (0,50), 5,105 (0,70), 5,147 (2,62), 5,167 (1,88), 5,177 (1,88), 5,218 (0,64), 5,268 (0,54), 5,399 (0,64), 8,501 (2,48), 8,893 (2,55).

Ejemplo 563

(5RS,7RS)–2–{[3–cloro–5–(trifluorometil)piridin–2–il]metil}–5–{[(3S)–3–fluoropirrolidin–1–il]carbonil}–7–(trifluorometil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (isómero 2)



(5RS,7RS)–2–{[3–cloro–5–(trifluorometil)piridin–2–il]metil}–5–{[(3S)–3–fluoropirrolidin–1–il]carbonil}–7–(trifluorometil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (mezcla diastereomérica; 2 isómeros) se separó por HPLC preparativa quiral [preparación de la muestra: 55 mg disuelto en 8 ml de acetonitrilo; volumen de inyección: 0,9 ml; columna: Daicel Chiralpak® AD, 250 x 20 mm; eluyente: CO_2/isopropanol 85:15; tasa de flujo: 80 ml/min; temperatura 40 ºC; detección UV: 210 nm]. Después de la separación, se aislaron 17 mg de isómero 1, que se eluyó primero y 18 mg de isómero 2, que se eluyó más tarde.

Isómero 2:

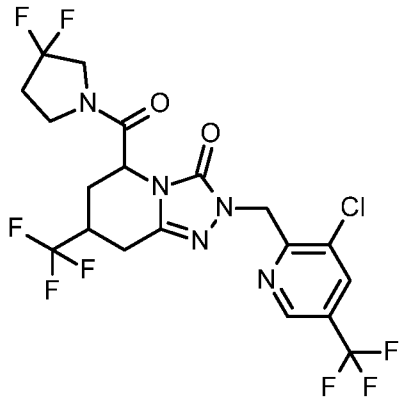
HPLC quiral analítica: R_t = 2,4 min, d. e. = 98% [columna: Daicel Chiralpak® AD 50 x 4,6 mm; eluyente: CO_2/isopropanol 85:15; tasa de flujo: 3 ml/min; detección UV: 210 nm].

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,70 min; MS (ESIpos): m /z = 516 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (0,86), –0,008 (6,12), 0,008 (5,73), 0,068 (0,53), 0,146 (0,79), 1,029 (0,66), 1,045 (0,66), 1,146 (0,66), 1,999 (1,05), 2,104 (2,17), 2,137 (3,42), 2,164 (6,45), 2,200 (4,61), 2,215 (4,48), 2,231 (5,40), 2,245 (4,61), 2,280 (6,98), 2,322 (4,48), 2,327 (4,81), 2,366 (1,51), 2,523 (10,01), 2,652 (2,77), 2,669 (5,86), 2,685 (4,41), 2,697 (5,73), 2,710 (5,14), 2,728 (3,75), 2,743 (2,44), 2,967 (9,81), 2,999 (8,36), 3,342 (2,77), 3,353 (2,90), 3,371 (2,90), 3,380 (2,17), 3,399 (2,83), 3,433 (2,37), 3,441 (2,30), 3,503 (1,71), 3,530 (2,37), 3,539 (2,24), 3,576 (5,40), 3,631 (8,95), 3,643 (3,75), 3,670 (4,81), 3,694 (5,40), 3,724 (3,29), 3,786 (1,19), 3,831 (2,70), 3,852 (4,61), 3,874 (2,90), 3,905 (1,98), 3,927 (2,24), 3,960 (1,58), 3,985 (2,50), 4,016 (1,32), 4,933 (3,62), 4,947 (3,88), 4,983 (5,53), 4,997 (5,40), 5,101 (4,48), 5,142 (14,42), 5,167 (9,81), 5,178 (11,98), 5,208 (2,44), 5,218 (4,21), 5,267 (3,49), 5,401 (4,67), 5,525 (2,37), 7,799 (0,99), 7,821 (1,51), 7,946 (1,45), 7,967 (1,25), 8,500 (15,01), 8,504 (16,00), 8,894 (15,54).

Ejemplo 564

(5RS,7RS)–2–{[3–cloro–5–(trifluorometil)piridin–2–il]metil}–5–[(3,3–difluoropirrolidin–1–il)carbonil]–7–(trifluorometil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (diastereómero 1; racemato)



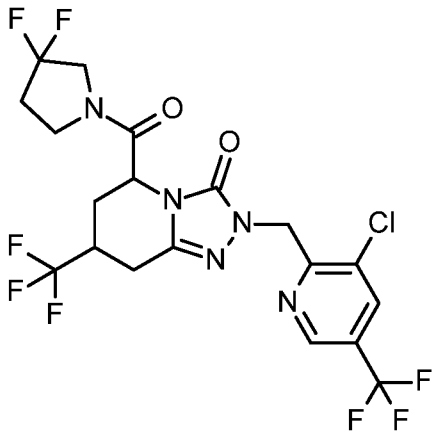
Ácido (5RS,7RS)–2–{[3–cloro–5–(trifluorometil)piridin–2–il]metil}–3–oxo–7–(trifluorometil)–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (mezcla diastereomérica; 4 isómeros) (423 mg, 951 µmol) se cargó inicialmente en THF (9,0 ml) y hexafluorofosfato de 1–[bis(dimetilamino)metilen]–1H–benzotriazol–1–io 3–óxido (469 mg, 1,24 mmol) y N,N–diisopropiletilamina (500 µl, 2,9 mmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 min, clorhidrato de 3,3–difluoropirrolidina (164 mg, 1,14 mmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua) y se aisló el diastereómero 1. Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 48,0 mg (9% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,85 min; MS (ESIpos): m /z = 534 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (0,81), –0,008 (6,61), 0,008 (7,06), 0,146 (0,71), 2,073 (16,00), 2,158 (0,58), 2,194 (0,81), 2,240 (0,58), 2,272 (1,10), 2,323 (1,45), 2,327 (1,74), 2,366 (0,84), 2,424 (0,87), 2,440 (0,87), 2,523 (4,03), 2,669 (2,06), 2,702 (1,32), 2,710 (1,58), 2,734 (0,81), 2,959 (2,10), 2,996 (1,35), 3,540 (0,68), 3,560 (1,32), 3,581 (1,16), 3,601 (0,65), 3,711 (0,61), 3,746 (0,97), 3,781 (1,03), 3,808 (0,61), 3,905 (0,68), 3,921 (1,39), 3,939 (1,48), 3,957 (0,61), 4,137 (0,55), 4,179 (0,90), 4,205 (0,87), 4,238 (0,52), 4,966 (1,06), 4,980 (1,03), 5,050 (1,06), 5,067 (1,00), 5,107 (1,16), 5,148 (4,26), 5,174 (4,48), 5,214 (1,23), 8,505 (3,45), 8,890 (3,42).

Ejemplo 565

(5RS,7RS)–2–{[3–cloro–5–(trifluorometil)piridin–2–il]metil}–5–[(3,3–difluoropirrolidin–1–il)carbonil]–7–(trifluorometil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (enantiómero 2)



(5RS,7RS)–2–{[3–cloro–5–(trifluorometil)piridin–2–il]metil}–5–[(3,3–difluoropirrolidin–1–il)carbonil]–7–(trifluorometil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (diastereómero 1; racemato) se separó por HPLC preparativa quiral [preparación de la muestra: 48 mg disuelto en 2,5 ml de etanol/acetonitrilo (1:1); volumen de inyección: 0,15 ml; columna: Daicel Chiralcel® OX–H 5 µm, 250 x 20 mm; eluyente: n–heptano/etanol (10:80) + 0,2% dietilamina; tasa de flujo: 30 ml/min; temperatura 28 ºC; detección UV: 220 nm]. Después de la separación, se aislaron 9,9 mg de enantiómero 1, que se eluyó primero y 9,1 mg de enantiómero 2, que se eluyó más tarde.

Enantiómero 2:

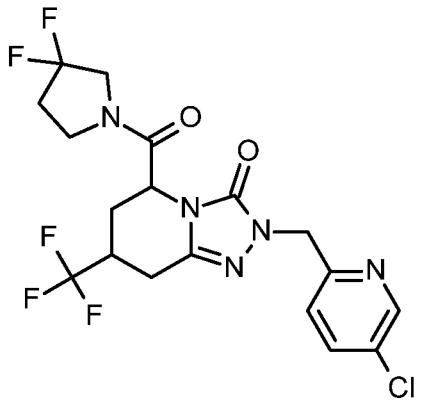
HPLC quiral analítica: R_t = 6,38 min, e.e. = 100% [columna: Daicel Chiralcel® OX–H–3 250 x 4,6 mm; eluyente: heptano/etanol (1:1) + 0,2% dietilamina; tasa de flujo: 1 ml/min; detección UV: 220 nm].

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,82 min; MS (ESIpos): m /z = 534 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (2,14), –0,008 (15,25), 0,008 (16,00), 0,146 (1,94), 0,854 (0,45), 1,075 (0,89), 1,141 (1,44), 1,235 (1,49), 2,160 (1,34), 2,194 (2,09), 2,225 (1,19), 2,240 (0,99), 2,274 (2,63), 2,323 (3,43), 2,327 (4,17), 2,366 (2,09), 2,395 (1,44), 2,425 (1,89), 2,669 (5,17), 2,692 (2,34), 2,702 (3,38), 2,710 (4,22), 2,735 (1,94), 2,961 (5,22), 2,994 (3,33), 3,509 (0,84), 3,541 (1,54), 3,561 (3,18), 3,582 (2,78), 3,602 (1,44), 3,712 (1,39), 3,746 (2,34), 3,781 (2,53), 3,808 (1,49), 3,905 (1,64), 3,922 (3,28), 3,939 (3,58), 3,957 (1,49), 4,138 (1,39), 4,180 (2,14), 4,206 (2,04), 4,236 (1,14), 4,965 (2,43), 4,979 (2,43), 5,051 (2,53), 5,065 (2,48), 5,107 (2,78), 5,148 (10,68), 5,174 (11,33), 5,214 (2,93), 8,502 (7,90), 8,890 (7,90).

Ejemplo 566

(5RS,7RS)–2–[(5–cloropiridin–2–il)metil]–5–[(3,3–difluoropirrolidin–1–il)carbonil]–7–(trifluorometil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (diastereómero 1; racemato)



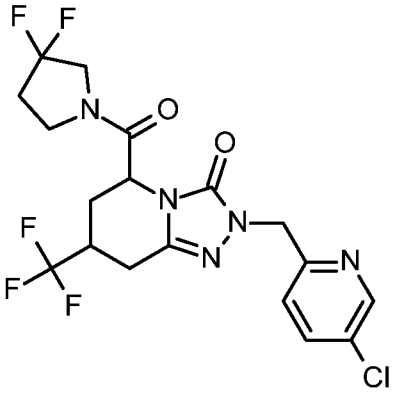
Ácido (5RS,7RS)–2–[(5–cloropiridin–2–il)metil]–3–oxo–7–(trifluorometil)–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (mezcla diastereomérica; 4 isómeros) (393 mg, 76% de pureza, 793 µmol) se cargó inicialmente en THF (3,8 ml) y HBTU (391 mg, 1,03 mmol) y N,N–diisopropiletilamina (410 µl, 2,4 mmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 min, clorhidrato de 3,3–difluoropirrolidina (137 mg, 951 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_18, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 171 mg (45% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,87 min; MS (ESIpos): m /z = 466 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 2,125 (0,60), 2,141 (0,72), 2,161 (1,46), 2,172 (1,67), 2,192 (1,64), 2,206 (2,29), 2,220 (1,51), 2,235 (1,39), 2,251 (1,32), 2,273 (2,84), 2,290 (3,01), 2,327 (2,24), 2,377 (0,97), 2,396 (1,79), 2,426 (2,36), 2,443 (2,27), 2,461 (1,61), 2,565 (2,70), 2,583 (2,16), 2,603 (1,46), 2,686 (1,65), 2,714 (2,61), 2,723 (3,94), 2,732 (2,44), 2,754 (2,45), 2,936 (2,06), 2,972 (5,32), 3,013 (2,95), 3,518 (0,44), 3,538 (0,84), 3,549 (1,85), 3,567 (4,66), 3,586 (3,76), 3,602 (1,90), 3,681 (0,54), 3,714 (1,84), 3,753 (3,10), 3,785 (3,25), 3,816 (1,94), 3,850 (0,49), 3,879 (0,44), 3,905 (1,92), 3,922 (3,99), 3,939 (4,34), 3,957 (1,84), 3,982 (0,44), 4,112 (0,52), 4,141 (1,65), 4,169 (1,47), 4,181 (2,52), 4,211 (2,65), 4,239 (1,52), 4,896 (2,75), 4,937 (14,75), 4,953 (16,00), 4,979 (3,36), 4,993 (3,14), 5,046 (3,20), 5,060 (3,14), 7,221 (8,97), 7,242 (9,62), 7,919 (6,01), 7,926 (6,46), 7,941 (5,80), 7,947 (6,12), 8,574 (8,32), 8,579 (8,50).

Ejemplo 567

(5RS,7RS)–2–[(5–cloropiridin–2–il)metil]–5–[(3,3–difluoropirrolidin–1–il)carbonil]–7–(trifluorometil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (enantiómero 2)



(5RS,7RS)–2–[(5–cloropiridin–2–il)metil]–5–[(3,3–difluoropirrolidin–1–il)carbonil]–7–(trifluorometil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (diastereómero 1; racemato) se separó por HPLC preparativa quiral [preparación de la muestra: 170 mg disuelto en 5 ml de etanol/n–heptano (3:2); volumen de inyección: 0,5 ml; columna: Daicel Chiralpak® ID, 250 x 20 mm; eluyente: n–heptano/etanol 60:40; tasa de flujo: 15 ml/min; temperatura 45 ºC; detección UV: 210 nm]. Después de la separación, se aislaron 77 mg de isómero 1, que se eluyó primero y 75 mg de isómero 2, que se eluyó más tarde.

Enantiómero 2:

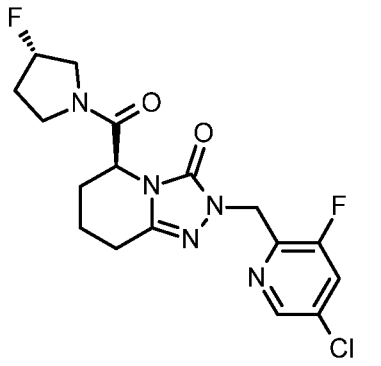
HPLC quiral analítica: R_t = 3,17 min, e.e. = 100% [columna: Daicel Chiralpak® IC–3 50 x 4,6 mm; eluyente: n–heptano/etanol 70:30; tasa de flujo: 1 ml/min; detección UV: 220 nm].

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,58 min; MS (ESIpos): m /z = 466 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (1,00), –0,008 (7,03), 0,008 (7,68), 0,146 (0,79), 1,149 (0,72), 1,233 (0,50), 2,161 (1,43), 2,176 (1,43), 2,205 (2,01), 2,235 (1,22), 2,250 (1,22), 2,291 (2,58), 2,327 (4,66), 2,366 (2,37), 2,395 (1,65), 2,425 (2,15), 2,441 (2,01), 2,523 (9,54), 2,564 (3,73), 2,582 (2,51), 2,669 (4,23), 2,711 (3,66), 2,723 (3,80), 2,732 (2,51), 2,753 (2,37), 2,972 (4,66), 3,013 (2,73), 3,548 (1,79), 3,567 (4,30), 3,586 (3,37), 3,601 (1,79), 3,680 (0,57), 3,714 (1,72), 3,753 (2,80), 3,784 (2,80), 3,816 (1,72), 3,848 (0,57), 3,904 (1,94), 3,922 (3,52), 3,937 (3,80), 3,956 (1,72), 4,141 (1,51), 4,179 (2,22), 4,209 (2,37), 4,236 (1,36), 4,895 (2,73), 4,936 (14,28), 4,952 (16,00), 4,978 (2,94), 4,993 (3,16), 5,045 (2,87), 5,059 (2,94), 7,220 (8,47), 7,241 (9,26), 7,920 (6,67), 7,926 (6,82), 7,941 (6,39), 7,947 (6,67), 8,574 (5,96), 8,579 (6,10).

Ejemplo 568

(5S)–2–[(5–cloro–3–fluoropiridin–2–il)metil]–5–{[(3S)–3–fluoropirrolidin–1–il]carbonil}–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona



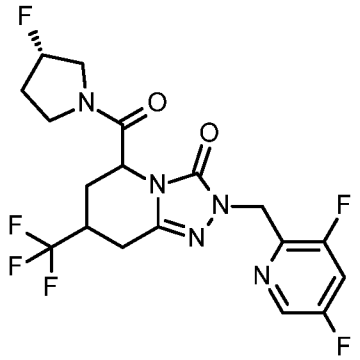
Ácido (5S)–2–[(5–cloro–3–fluoropiridin–2–il)metil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (500 mg, 1,53 mmol) se cargó inicialmente en THF (10 ml) y HBTU (755 mg, 1,99 mmol) y N,N–diisopropiletilamina (800 µl, 4,6 mmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 min, clorhidrato de (3S)–3–fluoropirrolidina (211 mg, 1,68 mmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 224 mg (37% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,64 min; MS (ESIpos): m /z = 398 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (0,47), –0,008 (4,50), 0,008 (3,40), 0,146 (0,48), 1,177 (0,66), 1,707 (8,23), 1,716 (9,32), 1,848 (1,55), 1,872 (1,42), 1,884 (2,38), 1,894 (2,16), 1,962 (2,26), 1,996 (3,78), 2,033 (2,11), 2,051 (3,61), 2,069 (5,37), 2,085 (4,80), 2,104 (4,92), 2,120 (2,73), 2,133 (2,92), 2,215 (1,98), 2,236 (2,33), 2,265 (2,73), 2,327 (1,24), 2,366 (0,60), 2,465 (1,95), 2,524 (5,83), 2,567 (6,06), 2,572 (6,32), 2,614 (2,23), 2,670 (1,05), 2,710 (0,41), 2,750 (0,55), 3,268 (1,76), 3,342 (2,24), 3,357 (1,80), 3,366 (1,83), 3,393 (2,05), 3,401 (2,04), 3,455 (1,48), 3,463 (1,61), 3,490 (2,14), 3,499 (2,00), 3,609 (1,40), 3,627 (6,06), 3,652 (6,49), 3,661 (5,02), 3,678 (3,80), 3,688 (2,92), 3,720 (3,38), 3,740 (4,82), 3,768 (3,62), 3,776 (3,09), 3,786 (3,42), 3,819 (0,66), 3,855 (6,40), 4,666 (3,14), 4,675 (3,97), 4,681 (4,07), 4,691 (3,11), 4,722 (4,04), 4,732 (4,63), 4,738 (5,18), 4,747 (3,80), 4,896 (5,44), 4,934 (13,27), 4,978 (6,77), 4,983 (8,22), 4,986 (9,25), 4,991 (8,06), 5,017 (2,71), 5,025 (4,04), 5,030 (3,54), 5,256 (3,12), 5,388 (4,35), 5,510 (2,31), 5,942 (0,72), 8,088 (9,86), 8,093 (9,96), 8,112 (9,86), 8,117 (10,03), 8,135 (5,61), 8,478 (16,00), 8,483 (15,45).

Ejemplo 569

(5RS,7RS)–2–[(3,5–Difluoropiridin–2–il)metil]–5–{[(3S)–3–fluoropirrolidin–1–il]carbonil}–7–(trifluorometil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (mezcla diastereomérica; 4 isómeros)



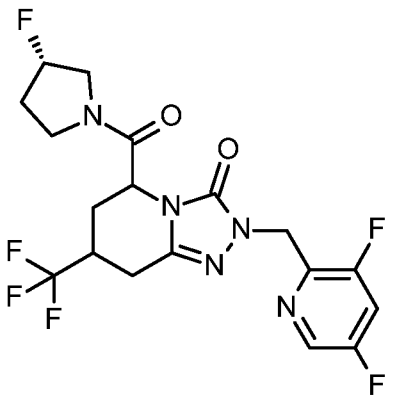
Ácido (5RS,7RS)–2–[(3,5–Difluoropiridin–2–il)metil]–3–oxo–7–(trifluorometil)–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (mezcla diastereomérica; 4 isómeros) (123 mg, 96% de pureza, 312 µmol) se cargó inicialmente en THF (10 ml) y HBTU (154 mg, 406 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (160 µl, 940 µmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 min, clorhidrato de (3S)–3–fluoropirrolidina (47,0 mg, 375 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 92,9 mg (63% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,73 min; MS (ESIpos): m /z = 450 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (0,66), –0,008 (5,04), 0,008 (4,55), 0,146 (0,66), 1,312 (0,45), 2,000 (0,83), 2,073 (1,32), 2,118 (3,31), 2,149 (5,50), 2,168 (3,97), 2,185 (5,50), 2,199 (5,37), 2,216 (5,04), 2,262 (4,38), 2,294 (2,81), 2,328 (2,19), 2,366 (0,95), 2,634 (1,90), 2,643 (1,78), 2,666 (5,13), 2,677 (6,82), 2,688 (2,98), 2,709 (4,38), 2,945 (8,19), 2,977 (5,75), 3,332 (2,69), 3,344 (3,22), 3,362 (3,02), 3,373 (2,11), 3,390 (2,36), 3,426 (1,24), 3,434 (1,28), 3,475 (0,79), 3,501 (1,45), 3,511 (1,36), 3,523 (1,32), 3,568 (2,94), 3,597 (2,89), 3,616 (2,85), 3,632 (4,05), 3,641 (3,10), 3,668 (3,93), 3,693 (3,14), 3,724 (1,45), 3,766 (0,95), 3,789 (1,49), 3,820 (2,11), 3,844 (2,94), 3,864 (1,49), 3,885 (1,41), 3,917 (1,57), 3,951 (0,83), 3,976 (2,32), 3,997 (2,36), 4,020 (1,86), 4,050 (1,32), 4,080 (1,03), 4,905 (1,98), 4,919 (5,75), 4,962 (11,66), 4,994 (2,65), 5,010 (9,22), 5,052 (5,37), 5,266 (2,48), 5,274 (2,32), 5,356 (1,57), 5,400 (3,18), 5,489 (1,45), 5,526 (1,20), 7,937 (4,26), 7,943 (4,63), 7,962 (6,78), 7,966 (7,24), 7,985 (4,51), 7,990 (4,80), 8,467 (15,71), 8,472 (16,00).

Ejemplo 570

(5RS,7RS)–2–[(3,5–Difluoropiridin–2–il)metil]–5–{[(3S)–3–fluoropirrolidin–1–il]carbonil}–7–(trifluorometil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (isómero 2)



(5RS,7RS)–2–[(3,5–Difluoropiridin–2–il)metil]–5–{[(3S)–3–fluoropirrolidin–1–il]carbonil}–7–(trifluorometil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (mezcla diastereomérica; 4 isómeros) se separó por HPLC preparativa quiral [preparación de la muestra: 82,6 mg disuelto en 4 ml de etanol/acetonitrilo (3:1); volumen de inyección: 0,30 ml; columna: Daicel Chiralcel® IC 5 µm, 250 x 20 mm; eluyente: n–heptano/etanol (1:1); tasa de flujo: 15 ml/min; temperatura 30 ºC; detección UV: 210 nm]. Después de la separación, se aislaron 34,4 mg de isómero 1, que se eluyó primero y 36,6 mg de isómero 2, que se eluyó más tarde.

Isómero 2:

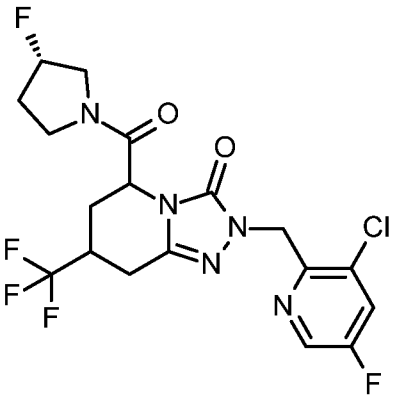
HPLC quiral analítica: R_t = 2,237 min, d. e. = 100% [columna: Daicel Chiralcel® IC–3 50 x 4,6 mm; eluyente: n–heptano/etanol (1:1); tasa de flujo: 1 ml/min; detección UV: 220 nm].

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,35 min; MS (ESIpos): m /z = 450 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,150 (1,82), –0,008 (12,17), 0,008 (12,50), 0,146 (1,68), 2,148 (5,04), 2,186 (3,97), 2,215 (3,56), 2,262 (5,38), 2,296 (3,63), 2,327 (3,03), 2,366 (2,69), 2,665 (5,65), 2,678 (5,51), 2,692 (2,89), 2,710 (5,38), 2,946 (8,07), 2,981 (6,45), 3,390 (2,62), 3,434 (1,95), 3,523 (1,82), 3,646 (3,03), 3,668 (4,64), 3,692 (4,91), 3,722 (2,29), 3,820 (3,23), 3,845 (3,83), 3,867 (2,08), 3,919 (2,62), 3,976 (1,88), 4,917 (7,13), 4,956 (11,83), 5,012 (6,45), 5,052 (3,03), 5,265 (2,62), 5,396 (4,17), 5,530 (1,95), 7,937 (4,10), 7,943 (4,64), 7,967 (6,79), 7,985 (4,37), 7,991 (4,37), 8,467 (16,00), 8,472 (15,93).

Ejemplo 571

(5RS,7RS)–2–[(3–cloro–5–fluoropiridin–2–il)metil]–5–{[(3S)–3–fluoropirrolidin–1–il]carbonil}–7–(trifluorometil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (mezcla diastereomérica 1; 2 isómeros)



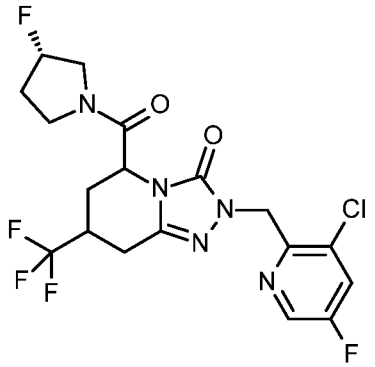
Ácido (5RS,7RS)–2–[(3–cloro–5–fluoropiridin–2–il)metil]–3–oxo–7–(trifluorometil)–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (mezcla diastereomérica; 4 isómeros) (100 mg, 253 µmol) se cargó inicialmente en THF (3,0 ml) y HBTU (125 mg, 329 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (130 µl, 760 µmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 min, clorhidrato de (3S)–3–fluoropirrolidina (38,2 mg, 304 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 85,0 mg (72% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,45 min; MS (ESIpos): m /z = 466 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,150 (0,48), –0,008 (4,20), 0,146 (0,46), 1,197 (4,10), 1,213 (4,14), 1,229 (0,78), 1,245 (3,16), 1,260 (4,36), 1,277 (2,13), 1,999 (0,66), 2,073 (6,51), 2,127 (2,51), 2,158 (4,28), 2,195 (4,66), 2,210 (4,58), 2,224 (5,13), 2,270 (4,30), 2,327 (1,21), 2,366 (0,82), 2,643 (1,61), 2,676 (3,50), 2,688 (5,07), 2,699 (2,37), 2,710 (1,65), 2,720 (2,79), 2,730 (1,89), 2,951 (6,59), 2,982 (5,39), 3,345 (2,13), 3,362 (1,95), 3,393 (1,51), 3,437 (0,94), 3,474 (0,54), 3,500 (1,39), 3,527 (1,00), 3,570 (2,35), 3,596 (2,47), 3,633 (3,26), 3,669 (2,89), 3,688 (2,01), 3,723 (1,47), 3,767 (0,68), 3,790 (1,05), 3,822 (1,47), 3,848 (1,99), 3,873 (1,27), 3,887 (1,01), 3,921 (1,05), 3,955 (0,68), 3,980 (1,85), 3,999 (2,01), 4,025 (1,53), 4,053 (1,05), 4,085 (0,76), 4,922 (1,57), 4,935 (1,67), 4,970 (4,56), 4,975 (4,56), 5,015 (10,99), 5,050 (7,88), 5,060 (9,85), 5,089 (2,65), 5,100 (3,48), 5,266 (2,03), 5,356 (1,19), 5,399 (2,57), 5,489 (1,15), 5,524 (1,05), 8,112 (7,30), 8,118 (7,84), 8,133 (7,48), 8,140 (7,86), 8,543 (16,00), 8,549 (15,62).

Ejemplo 572

(5RS,7RS)–2–[(3–cloro–5–fluoropiridin–2–il)metil]–5–{[(3S)–3–fluoropirrolidin–1–il]carbonil}–7–(trifluormetil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (isómero 2)



(5RS,7RS)–2–[(3–cloro–5–fluoropiridin–2–il)metil]–5–{[(3S)–3–fluoropirrolidin–1–il]carbonil}–7–(trifluorometil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (mezcla diastereomérica 1; 2 isómeros) se separó por HPLC preparativa quiral [preparación de la muestra: 83,0 mg disuelto en 5 ml de i–propanol/acetonitrilo (1:1); volumen de inyección: 0,30 ml; columna: Daicel Chiralcel® IB 5 µm, 250 x 20 mm; eluyente: n–heptano/i–propanol (25:75); tasa de flujo: 15 ml/min; temperatura 35 ºC; detección UV: 220 nm]. Después de la separación, se aislaron 32,5 mg de isómero 1, que se eluyó primero y 32,6 mg de isómero 2, que se eluyó más tarde.

Isómero 2:

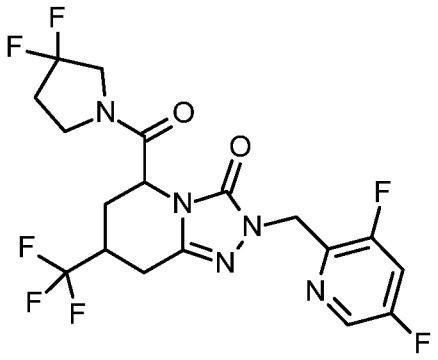
HPLC quiral analítica: R_t = 4,109 min, d. e. = 100% [columna: Daicel Chiralcel® IB–3 50 x 4,6 mm; eluyente: n–heptano/i–propanol (1:1); tasa de flujo: 1 ml/min; detección UV: 220 nm].

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,46 min; MS (ESIpos): m /z = 466 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,150 (1,21), –0,008 (9,38), 0,008 (8,11), 0,146 (1,05), 0,852 (0,55), 1,173 (1,38), 1,235 (2,76), 1,973 (0,77), 1,999 (0,88), 2,122 (2,70), 2,159 (5,85), 2,195 (4,36), 2,210 (4,08), 2,225 (4,86), 2,240 (4,14), 2,273 (6,68), 2,297 (2,92), 2,322 (2,37), 2,327 (3,20), 2,366 (2,10), 2,523 (7,12), 2,643 (2,37), 2,660 (2,98), 2,665 (2,92), 2,669 (3,70), 2,675 (5,02), 2,688 (5,02), 2,702 (3,31), 2,709 (3,09), 2,720 (3,53), 2,734 (2,26), 2,943 (4,91), 2,954 (8,61), 2,987 (7,50), 3,338 (1,82), 3,348 (2,43), 3,366 (2,32), 3,376 (1,71), 3,394 (2,59), 3,429 (1,99), 3,438 (1,99), 3,491 (1,38), 3,500 (1,43), 3,527 (2,04), 3,535 (1,93), 3,630 (2,70), 3,642 (3,14), 3,671 (3,86), 3,678 (3,42), 3,695 (3,97), 3,723 (3,20), 3,786 (1,10), 3,821 (2,92), 3,848 (4,14), 3,873 (2,54), 3,907 (1,71), 3,922 (2,15), 3,956 (1,27), 3,981 (2,15), 4,013 (1,16), 4,922 (3,42), 4,934 (3,70), 4,970 (9,71), 4,983 (4,91), 5,010 (11,75), 5,015 (9,82), 5,051 (8,28), 5,060 (10,32), 5,090 (2,76), 5,100 (4,41), 5,266 (2,98), 5,394 (4,25), 5,525 (2,15), 8,113 (8,17), 8,119 (8,77), 8,134 (8,33), 8,140 (8,99), 8,543 (16,00), 8,549 (15,78).

Ejemplo 573

(5RS,7RS)–2–[(3,5–Difluoropiridin–2–il)metil]–5–[(3,3–difluoropirrolidin–1–il)carbonil]–7–(trifluorometil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (diastereómero 1; racemato)



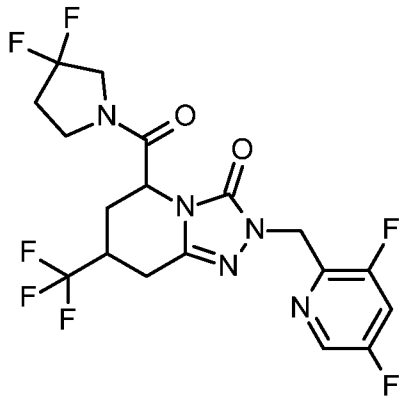
Ácido (5RS,7RS)–2–[(3,5–Difluoropiridin–2–il)metil]–3–oxo–7–(trifluorometil)–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (mezcla diastereomérica; 4 isómeros) (90,0 mg, 96% de pureza, 228 µmol) se cargó inicialmente en THF (2,0 ml) y HBTU (113 mg, 297 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (120 µl, 690 µmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 min, clorhidrato de 3,3–difluoropirrolidina (39,4 mg, 274 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_18, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 68,7 mg (62% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,83 min; MS (ESIpos): m /z = 468 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,008 (1,74), 1,404 (2,01), 2,098 (1,04), 2,114 (1,19), 2,133 (2,22), 2,144 (2,67), 2,163 (2,48), 2,179 (3,71), 2,194 (2,19), 2,209 (2,15), 2,225 (2,01), 2,257 (4,64), 2,283 (2,63), 2,328 (0,83), 2,375 (1,44), 2,394 (2,76), 2,412 (2,48), 2,424 (3,58), 2,441 (3,18), 2,460 (2,18), 2,469 (1,85), 2,524 (2,66), 2,562 (4,10), 2,582 (3,23), 2,602 (2,30), 2,620 (1,20), 2,639 (1,82), 2,648 (2,48), 2,673 (4,46), 2,683 (6,28), 2,692 (4,09), 2,716 (3,58), 2,724 (3,18), 2,940 (9,27), 2,981 (5,71), 3,512 (0,75), 3,531 (1,47), 3,542 (3,00), 3,560 (7,48), 3,580 (5,90), 3,596 (2,96), 3,609 (1,20), 3,626 (0,72), 3,673 (0,89), 3,707 (2,73), 3,746 (4,58), 3,776 (4,66), 3,808 (2,96), 3,844 (1,14), 3,873 (0,81), 3,892 (1,79), 3,899 (2,90), 3,917 (7,20), 3,936 (7,09), 3,956 (2,73), 3,962 (1,95), 3,982 (0,81), 4,105 (0,92), 4,134 (2,60), 4,146 (0,99), 4,163 (2,09), 4,176 (4,09), 4,204 (3,97), 4,237 (2,24), 4,266 (0,65), 4,925 (5,80), 4,936 (5,21), 4,961 (13,01), 5,015 (15,41), 5,034 (4,96), 5,050 (5,57), 7,938 (4,48), 7,943 (4,78), 7,962 (6,94), 7,966 (7,24), 7,985 (4,63), 7,991 (4,78), 8,465 (16,00), 8,471 (15,52).

Ejemplo 574

(5RS,7RS)–2–[(3,5–Difluoropiridin–2–il)metil]–5–[(3,3–difluoropirrolidin–1–il)carbonil]–7–(trifluorometil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (enantiómero 1)



(5RS,7RS)–2–[(3,5–Difluoropiridin–2–il)metil]–5–[(3,3–difluoropirrolidin–1–il)carbonil]–7–(trifluorometil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (diastereómero 1; racemato) se separó por HPLC preparativa quiral [preparación de la muestra: 59,9 mg disuelto en 4 ml de etanol/acetonitrilo (1:1); volumen de inyección: 0,20 ml; columna: Daicel Chiralcel® IC 5 µm, 250 x 20 mm; eluyente: n–heptano/etanol (1:1); tasa de flujo: 15 ml/min; temperatura 30 ºC; detección UV: 210 nm]. Después de la separación, se aislaron 27,8 mg de enantiómero 1, que se eluyó primero y 27,2 mg de enantiómero 2, que se eluyó más tarde.

Enantiómero 1:

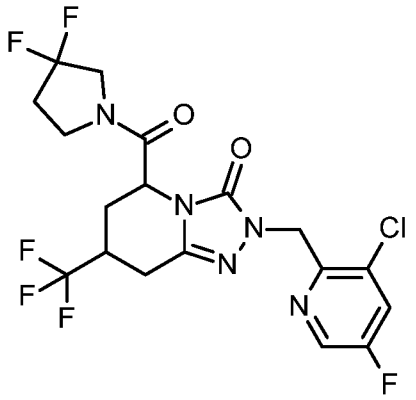
HPLC quiral analítica: R_t = 1,483 min, e.e. = 100% [columna: Daicel Chiralcel® IC–3 50 x 4,6 mm; eluyente: n–heptano/etanol (1:1); tasa de flujo: 1 ml/min; detección UV: 220 nm].

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,50 min; MS (ESIpos): m /z = 468 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 0,008 (6,37), 2,179 (2,78), 2,257 (3,92), 2,327 (2,12), 2,366 (2,22), 2,673 (4,20), 2,682 (4,63), 2,710 (3,16), 2,941 (6,80), 2,978 (4,11), 3,541 (2,22), 3,560 (5,90), 3,580 (4,44), 3,707 (2,22), 3,747 (3,40), 3,776 (3,59), 3,809 (1,98), 3,899 (2,31), 3,917 (5,47), 3,936 (5,24), 3,956 (2,03), 4,133 (1,89), 4,177 (2,97), 4,204 (2,97), 4,235 (1,79), 4,924 (4,34), 4,961 (9,82), 5,014 (11,66), 5,034 (3,87), 5,052 (4,20), 7,938 (3,82), 7,944 (4,29), 7,967 (6,18), 7,985 (3,73), 7,991 (4,20), 8,465 (16,00), 8,471 (15,24).

Ejemplo 575

(5RS,7RS)–2–[(3–cloro–5–fluoropiridin–2–il)metil]–5–[(3,3–difluoropirrolidin–1–il)carbonil]–7–(trifluorometil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (diastereómero 1; racemato)



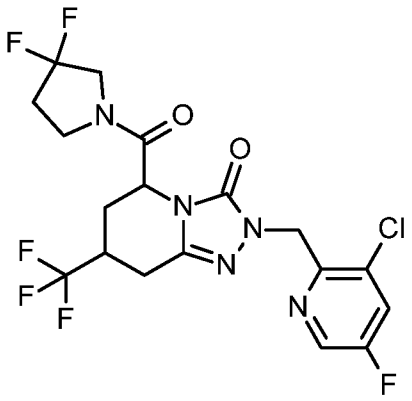
Ácido (5RS,7RS)–2–[(3–cloro–5–fluoropiridin–2–il)metil]–3–oxo–7–(trifluorometil)–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (mezcla diastereomérica; 4 isómeros) (100 mg, 253 µmol) se cargó inicialmente en THF (3,0 ml) y HBTU (125 mg, 329 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (130 µl, 760 µmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 min, clorhidrato de 3,3–difluoropirrolidina (43,6 mg, 304 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex $C_1$8, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 98,5 mg (80% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,60 min; MS (ESIpos): m /z = 484 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 2,073 (6,45), 2,189 (2,26), 2,257 (2,86), 2,328 (1,53), 2,425 (2,10), 2,693 (3,86), 2,736 (2,40), 2,950 (5,52), 2,983 (3,83), 3,541 (1,70), 3,560 (4,29), 3,581 (3,93), 3,598 (1,83), 3,710 (1,43), 3,745 (2,73), 3,779 (3,03), 3,807 (1,76), 3,920 (4,22), 3,939 (4,29), 3,958 (1,66), 4,134 (1,40), 4,178 (2,49), 4,206 (2,23), 4,238 (1,56), 4,953 (2,89), 4,977 (4,86), 5,017 (12,87), 5,038 (3,29), 5,056 (13,87), 5,097 (4,56), 8,113 (6,82), 8,119 (7,38), 8,134 (6,69), 8,140 (7,32), 8,540 (16,00), 8,546 (15,67).

Ejemplo 576

(5RS,7RS)–2–[(3–cloro–5–fluoropiridin–2–il)metil]–5–[(3,3–difluoropirrolidin–1–il)carbonil]–7–(trifluorometil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (enantiómero 2)



(5RS,7RS)–2–[(3–cloro–5–fluoropiridin–2–il)metil]–5–[(3,3–difluoropirrolidin–1–il)carbonil]–7–(trifluorometil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (diastereómero 1; racemato) se separó por HPLC preparativa quiral [preparación de la muestra: 93,0 mg disuelto en 4 ml de etanol/acetonitrilo (1:1); volumen de inyección: 0,20 ml; columna: Daicel Chiralcel® IC 5 µm, 250 x 20 mm; eluyente: n–heptano/etanol (1:1); tasa de flujo: 15 ml/min; temperatura 30 ºC; detección UV: 220 nm]. Después de la separación, se aislaron 40,9 mg de enantiómero 1, que se eluyó primero y 38,3 mg de enantiómero 2, que se eluyó más tarde.

Enantiómero 2:

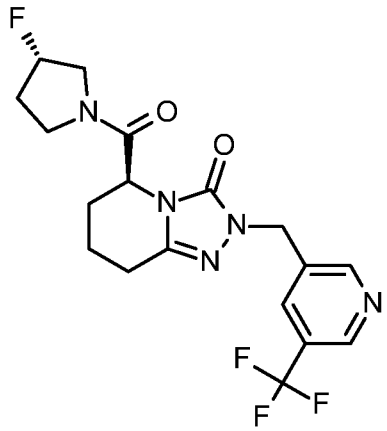
HPLC quiral analítica: R_t = 1,874 min, e.e. = 100% [columna: Daicel Chiralcel® IC–3 50 x 4,6 mm; eluyente: n–heptano/etanol (1:1); tasa de flujo: 1 ml/min; detección UV: 220 nm].

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,60 min; MS (ESIpos): m /z = 484 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (2,11), –0,008 (16,00), 0,008 (13,37), 0,146 (1,89), 2,266 (3,05), 2,327 (7,16), 2,366 (4,95), 2,669 (6,11), 2,694 (2,63), 2,710 (3,79), 2,950 (4,84), 2,983 (3,37), 3,559 (3,58), 3,578 (3,05), 3,745 (2,42), 3,775 (2,53), 3,919 (3,47), 3,937 (3,58), 4,178 (2,42), 4,204 (2,32), 4,976 (4,32), 5,016 (10,53), 5,056 (12,21), 5,096 (3,79), 8,113 (5,89), 8,119 (6,11), 8,134 (5,47), 8,140 (5,89), 8,540 (13,47), 8,546 (12,42).

Ejemplo 577

(5S)–5–{[(3S)–3–Fluoropirrolidin–1–il]carbonil}–2–{[5–(trifluorometil)piridin–3–il]metil}–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona



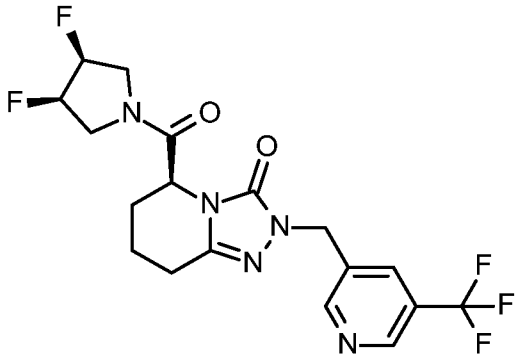
Ácido (5S)–3–Oxo–2–{[5–(trifluorometil)piridin–3–il]metil}–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (46,5 mg, 136 µmol) se cargó inicialmente en THF (1,1 ml) y HBTU (67,0 mg, 177 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (95 µl, 680 µmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 min, clorhidrato de (3S)–3–fluoropirrolidina (20,5 mg, 163 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 29,5 mg (53% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,16 min; MS (ESIpos): m /z = 414 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,695 (1,26), 1,734 (2,23), 1,888 (0,52), 1,924 (0,76), 1,999 (0,84), 2,034 (1,38), 2,047 (1,33), 2,068 (1,37), 2,088 (1,85), 2,104 (2,27), 2,138 (1,59), 2,221 (0,85), 2,242 (0,78), 2,256 (0,80), 2,270 (1,14), 2,327 (0,56), 2,569 (1,57), 2,577 (1,70), 2,591 (1,48), 2,617 (2,57), 2,660 (1,13), 2,670 (0,97), 3,361 (1,30), 3,371 (1,17), 3,398 (1,01), 3,406 (0,99), 3,460 (0,64), 3,468 (0,71), 3,495 (0,89), 3,504 (0,86), 3,613 (0,59), 3,630 (2,11), 3,637 (2,26), 3,654 (2,41), 3,666 (1,56), 3,681 (1,50), 3,698 (1,11), 3,725 (1,28), 3,746 (1,94), 3,770 (1,64), 3,784 (1,49), 3,855 (2,48), 4,703 (1,17), 4,712 (1,42), 4,719 (1,49), 4,728 (1,18), 4,762 (1,50), 4,770 (1,68), 4,777 (1,93), 4,786 (1,45), 5,017 (16,00), 5,260 (1,25), 5,384 (1,52), 5,391 (1,57), 5,512 (0,89), 8,059 (5,28), 8,742 (5,83), 8,917 (5,45).

Ejemplo 578

(5S)–5–{[(3R,4S)–3,4–Difluoropirrolidin–1–il]carbonil}–2–{[5–(trifluorometil)piridin–3–il]metil}–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona



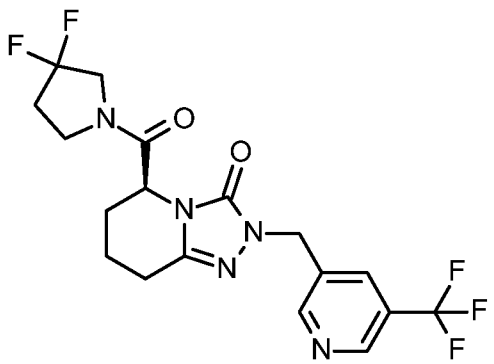
Ácido (5S)–3–Oxo–2–{[5–(trifluorometil)piridin–3–il]metil}–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (130 mg, 380 µmol) se cargó inicialmente en THF (3,1 ml) y HBTU (187 mg, 494 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (200 µl, 1,1 mmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 min, clorhidrato de (3R,4S)–3,4–difluoropirrolidina (60,0 mg, 418 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 28,1 mg (17% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,71 min; MS (ESIpos): m /z = 432 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (1,89), –0,008 (14,86), 0,008 (16,00), 0,146 (1,81), 1,739 (0,46), 2,025 (0,59), 2,073 (1,52), 2,327 (1,60), 2,332 (1,26), 2,366 (1,09), 2,523 (5,09), 2,575 (1,14), 2,614 (1,22), 2,670 (2,02), 2,674 (1,52), 2,710 (1,26), 3,684 (0,55), 3,729 (0,46), 4,825 (1,09), 5,020 (5,09), 8,061 (1,56), 8,740 (1,73), 8,915 (1,52).

Ejemplo 579

(5S)–5–[(3,3–Difluoropirrolidin–1–il)carbonil]–2–{[5–(trifluorometil)piridin–3–il]metil}–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona



Ácido (5S)–3–Oxo–2–{[5–(trifluorometil)piridin–3–il]metil}–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (130 mg, 380 µmol) se cargó inicialmente en THF (3,1 ml) y HBTU (187 mg, 494 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (200 µl, 1,1 mmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar a temperatura ambiente

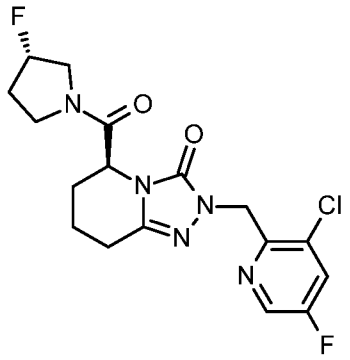
durante 15 min, clorhidrato de 3,3–difluoropirrolidina (60,0 mg, 418 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 32,6 mg (20% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,34 min; MS (ESIpos): m /z = 432 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (1,49), –0,008 (11,08), 0,008 (11,23), 0,146 (1,49), 1,656 (1,12), 1,735 (1,37), 2,009 (1,73), 2,072 (2,13), 2,088 (0,97), 2,327 (2,00), 2,366 (1,46), 2,425 (1,28), 2,571 (3,49), 2,582 (2,49), 2,596 (2,37), 2,615 (2,76), 2,670 (2,31), 2,710 (1,09), 3,534 (1,70), 3,553 (2,55), 3,568 (1,28), 3,670 (1,31), 3,703 (1,49), 3,738 (1,24), 3,769 (1,85), 3,783 (1,12), 3,801 (1,85), 3,827 (0,79), 3,895 (0,64), 3,913 (1,46), 3,939 (1,00), 3,958 (0,76), 3,990 (0,91), 4,032 (0,82), 4,058 (0,52), 4,150 (0,49), 4,184 (0,82), 4,208 (0,88), 4,776 (1,15), 4,792 (1,70), 4,801 (1,15), 4,848 (1,24), 4,863 (1,64), 4,872 (1,18), 5,019 (16,00), 8,060 (5,25), 8,741 (5,22), 8,918 (4,80).

Ejemplo 580

(5S)–2–[(3–cloro–5–fluoropiridin–2–il)metil]–5–{[(3S)–3–fluoropirrolidin–1–il]carbonil}–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona



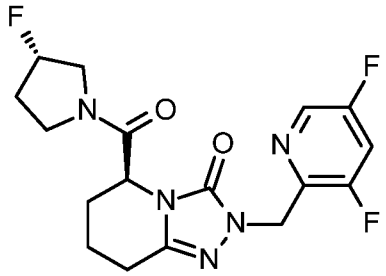
Ácido (5S)–2–[(3–Chlor–5–fluoropiridin–2–il)metil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (150 mg, 459 µmol) se cargó inicialmente en THF (3,4 ml) y HBTU (226 mg, 597 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (240 µl, 1,4 mmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 min, clorhidrato de (3S)–3–fluoropirrolidina (63,4 mg, 505 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 42,7 mg (23% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,04 min; MS (ESIpos): m /z = 398 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (0,48), –0,008 (3,94), 0,008 (3,64), 0,146 (0,42), 1,243 (0,46), 1,258 (0,46), 1,726 (1,88), 1,894 (0,48), 2,016 (0,71), 2,073 (16,00), 2,094 (1,03), 2,264 (0,57), 2,327 (1,25), 2,366 (0,69), 2,578 (1,45), 2,621 (0,53), 2,669 (1,25), 2,710 (0,67), 3,359 (0,42), 3,405 (0,48), 3,501 (0,46), 3,628 (1,23), 3,651 (1,19), 3,680 (0,77), 3,724 (0,91), 3,746 (1,03), 3,769 (0,83), 3,790 (0,67), 3,857 (1,37), 4,680 (0,65), 4,695 (0,79), 4,705 (0,65), 4,736 (0,79), 4,745 (0,89), 4,751 (1,01), 4,761 (0,77), 4,940 (1,21), 4,980 (3,19), 5,016 (1,88), 5,026 (2,16), 5,056 (0,63), 5,065 (0,87), 5,257 (0,65), 5,388 (0,85), 5,509 (0,51), 8,101 (1,66), 8,107 (1,82), 8,122 (1,78), 8,129 (1,84), 8,546 (3,25), 8,553 (3,19).

Ejemplo 581

(5S)–2–[(3,5–Difluoropiridin–2–il)metil]–5–{[(3S)–3–fluoropirrolidin–1–il]carbonil}–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona



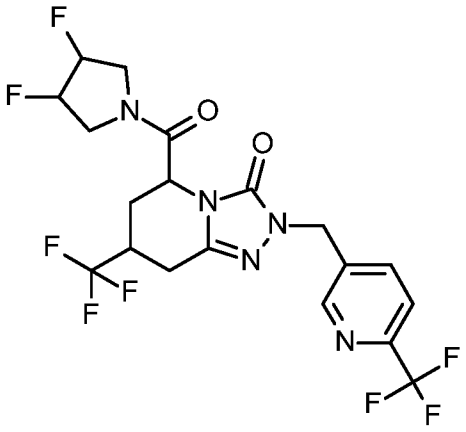
Ácido (5S)–2–[(3,5–Difluoropiridin–2–il)metil]–3–oxo–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (185 mg, 596 µmol) se cargó inicialmente en THF (5,0 ml) y HBTU (294 mg, 775 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (520 µl, 3,0 mmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 5 min, clorhidrato de (S)–(+)–3–fluoropirrolidina (89,9 mg, 716 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante un fin de semana. La mezcla de reacción se mezcló con agua y acetato de etilo y la fase orgánica se removió. La fase orgánica se lavó con solución acuosa saturada de hidrógeno–carbonato de sodio, agua y solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio y se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente (acetonitrilo/agua con 0,1% de ácido fórmico)). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 38,2 mg (17% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 0,96 min; MS (ESIpos): m /z = 382 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 0,008 (2,60), 1,706 (9,68), 1,715 (10,82), 1,847 (1,79), 1,857 (1,68), 1,871 (1,71), 1,883 (2,85), 1,893 (2,55), 1,968 (2,44), 1,994 (4,47), 2,029 (2,47), 2,050 (4,18), 2,067 (6,02), 2,084 (5,61), 2,103 (5,56), 2,120 (2,96), 2,134 (3,42), 2,187 (0,87), 2,220 (2,22), 2,236 (2,79), 2,266 (3,12), 2,328 (1,19), 2,366 (1,08), 2,463 (1,87), 2,565 (7,46), 2,570 (7,65), 2,611 (2,82), 2,670 (1,19), 2,710 (0,98), 2,882 (1,11), 3,268 (1,90), 3,286 (2,96), 3,342 (2,25), 3,357 (2,12), 3,366 (2,25), 3,393 (2,47), 3,401 (2,58), 3,455 (1,84), 3,464 (1,87), 3,490 (2,55), 3,499 (2,52), 3,610 (1,68), 3,628 (7,08), 3,653 (7,89), 3,661 (6,07), 3,679 (4,53), 3,688 (3,47), 3,720 (4,04), 3,741 (5,88), 3,770 (3,93), 3,778 (3,88), 3,785 (4,18), 3,819 (0,81), 3,855 (7,62), 4,664 (3,72), 4,674 (4,66), 4,680 (4,75), 4,690 (3,69), 4,721 (4,61), 4,730 (5,37), 4,736 (6,07), 4,746 (4,61), 4,887 (6,07), 4,925 (14,56), 4,976 (9,90), 5,015 (4,15), 5,257 (3,66), 5,382 (4,91), 5,388 (5,13), 5,510 (2,74), 7,924 (4,47), 7,930 (4,66), 7,948 (7,65), 7,953 (7,86), 7,972 (4,58), 7,978 (4,69), 8,465 (16,00), 8,471 (15,38).

Ejemplo 582

(5RS,7RS)–5–{[rel–(3R,4R)–3,4–Difluoropirrolidin–1–il]carbonil}–7–(trifluorometil)–2–{[6–(trifluorometil)piridin–3–il]metil}–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (mezcla diastereomérica; 8 isómeros)



Ácido (5RS,7RS)–3–Oxo–7–(trifluorometil)–2–{[6–(trifluorometil)piridin–3–il]metil}–2,3,5,6,7,8–hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–5–carboxílico (mezcla diastereomérica; 4 isómeros) (259 mg, 92% de pureza, 581 µmol) se cargó inicialmente en THF (5,3 ml) y HBTU (286 mg, 755 µmol) y N,N–diisopropiletilamina (300 µl, 1,7 mmol) se añadieron posteriormente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 5 min, clorhidrato de rel–(3R,4R)–3,4–difluoropirrolidina (100 mg, 697 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se mezcló con agua y acetato de etilo y la fase orgánica se removió. La fase orgánica se lavó tres veces con solución acuosa saturada de hidrógeno–carbonato de sodio y ácido clorhídrico acuoso 1 N. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm,

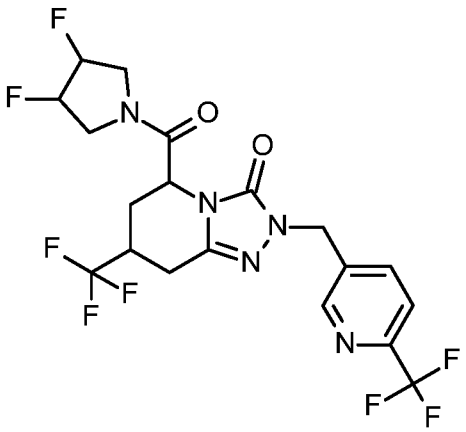
125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente (acetonitrilo/agua con 0,1% de ácido fórmico)). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 311 mg (97% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,56 und 1,62 min; MS (ESIpos): m /z = 500 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,008 (1,18), 0,008 (1,10), 1,171 (2,12), 1,194 (15,97), 1,210 (16,00), 2,073 (1,12), 2,200 (0,77), 2,216 (1,54), 2,229 (1,70), 2,254 (1,42), 2,289 (0,48), 2,451 (1,81), 2,489 (6,72), 2,564 (1,85), 2,690 (0,88), 2,701 (0,92), 2,729 (1,49), 2,739 (1,37), 2,769 (1,51), 2,895 (0,95), 2,933 (0,63), 2,975 (1,58), 2,985 (2,01), 3,014 (1,57), 3,023 (1,95), 3,501 (0,87), 3,627 (0,56), 3,661 (0,78), 3,676 (1,06), 3,729 (0,55), 3,754 (2,19), 3,795 (0,53), 3,825 (0,69), 3,863 (0,48), 3,982 (0,54), 4,050 (0,44), 4,094 (1,10), 4,126 (0,41), 4,157 (0,66), 4,192 (0,96), 4,225 (0,54), 4,256 (0,68), 4,289 (0,48), 4,985 (1,04), 5,021 (0,69), 5,052 (8,26), 5,107 (1,17), 5,118 (1,11), 5,322 (0,83), 5,440 (1,32), 5,457 (1,10), 5,549 (0,50), 7,920 (10,95), 7,923 (10,77), 7,945 (0,58), 8,147 (2,92), 8,646 (4,33), 8,678 (0,41).

Ejemplo 583

(5RS,7RS)–5–{[rel–(3R,4R)–3,4–Difluoropirrolidin–1–il]carbonil}–7–(trifluorometil)–2–{[6–(trifluorometil)piridin–3–il]metil}–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (isómero 3)



(5RS,7RS)–5–{[rel–(3R,4R)–3,4–Difluoropirrolidin–1–il]carbonil}–7–(trifluorometil)–2–{[6–(trifluorometil)piridin–3–il]metil}–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (mezcla diastereomérica; 8 isómeros) se separó por HPLC preparativa quiral [preparación de la muestra: 311 mg disuelto en 5 ml de etanol/acetonitrilo (1:1); volumen de inyección: 0,1 ml; columna: Daicel Chiralcel® OX–H 5 µm, 250 x 20 mm; eluyente: n–heptano/etanol (7:3); tasa de flujo: 40 ml/min; temperatura 35 ºC; detección UV: 220 nm]. Después de la separación, se aislaron 4 diastereómeros mayores. (82 mg de mezcla diastereomérica (isómero 1 e isómero 2), que se eluyó primero, 46,7 mg de isómero 3, que se eluyó en segundo lugar y 39,4 mg de isómero 4, que se eluyó por último)

Isómero 3:

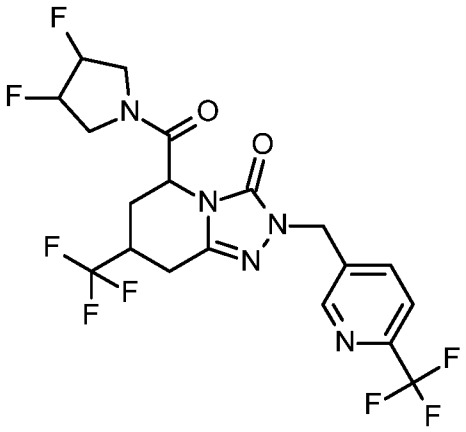
HPLC quiral analítica: R_t = 2,63 min, d. e. = 99% [columna: Daicel Chiralpak® IA–3, 50 x 4,6 mm; eluyente: i–hexano/etanol (1:1); tasa de flujo: 1 ml/min; detección UV: 220 nm].

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,62 min; MS (ESIpos): m /z = 500 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (0,84), –0,008 (6,67), 0,008 (6,52), 0,146 (0,70), 1,100 (0,43), 1,243 (3,42), 1,258 (3,30), 1,273 (2,09), 2,163 (0,64), 2,198 (1,62), 2,214 (1,45), 2,228 (1,77), 2,256 (2,75), 2,291 (1,16), 2,327 (1,57), 2,366 (1,16), 2,669 (1,88), 2,700 (1,71), 2,709 (1,19), 2,729 (2,70), 2,739 (2,26), 2,768 (2,75), 2,911 (1,01), 2,974 (2,41), 3,012 (1,65), 3,023 (1,36), 3,675 (2,52), 3,711 (0,52), 3,752 (4,38), 3,947 (0,90), 3,980 (1,10), 4,050 (0,81), 4,083 (1,10), 4,190 (1,71), 4,223 (1,39), 4,255 (1,80), 4,288 (1,19), 5,051 (15,10), 5,105 (3,13), 5,117 (2,84), 5,323 (1,16), 5,439 (2,29), 5,549 (1,13), 7,919 (16,00), 7,923 (15,77), 8,645 (5,74).

Ejemplo 584

(5RS,7RS)–5–{[rel–(3R,4R)–3,4–Difluoropirrolidin–1–il]carbonil}–7–(trifluorometil)–2–{[6–(trifluorometil)piridin–3–il]metil}–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (isómero 4)



(5RS,7RS)–5–{[rel–(3R,4R)–3,4–Difluoropirrolidin–1–il]carbonil}–7–(trifluorometil)–2–{[6–(trifluorometil)piridin–3–il]metil}–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (mezcla diastereomérica; 8 isómeros) se separó por HPLC preparativa quiral [preparación de la muestra: 311 mg disuelto en 5 ml de etanol/acetonitrilo (1:1); volumen de inyección: 0,1 ml; columna: Daicel Chiralcel® OX–H 5 µm, 250 x 20 mm; eluyente: n–heptano/etanol (7:3); tasa de flujo: 40 ml/min; temperatura 35 ºC; detección UV: 220 nm]. Después de la separación, se aislaron 4 diastereómeros mayores. (82 mg de mezcla diastereomérica (isómero 1 e isómero 2), que se eluyó primero, 46,7 mg de isómero 3, que se eluyó en segundo lugar y 39,4 mg de isómero 4, que se eluyó por último)

Isómero 4:

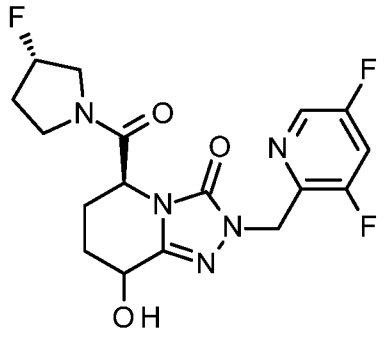
HPLC quiral analítica: R_t = 3,25 min, d. e. = 96,7% [columna: Daicel Chiralpak® IA–3, 50 x 4,6 mm; eluyente: i–hexano/etanol (1:1); tasa de flujo: 1 ml/min; detección UV: 220 nm].

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,62 min; MS (ESIpos): m /z = 500 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,148 (0,80), –0,008 (5,80), 0,008 (5,01), 0,146 (0,89), 1,243 (4,40), 1,259 (4,16), 1,273 (2,95), 2,224 (3,88), 2,327 (1,96), 2,367 (1,68), 2,670 (2,85), 2,710 (1,82), 2,726 (2,15), 2,736 (2,95), 2,767 (1,73), 2,986 (2,95), 3,022 (2,11), 3,626 (1,50), 3,728 (1,22), 3,755 (1,96), 3,791 (1,08), 3,823 (1,96), 3,860 (1,08), 3,993 (1,22), 4,094 (2,71), 4,125 (1,22), 4,155 (1,92), 4,190 (1,03), 4,983 (2,99), 5,045 (7,77), 5,051 (8,05), 5,322 (1,08), 5,456 (1,73), 5,589 (1,12), 7,919 (16,00), 7,923 (15,20), 8,645 (5,80).

Ejemplo 585

(5S,8SR)–2–[(3,5–Difluoropiridin–2–il)metil]–5–{[(3S)–3–fluoropirrolidin–1–il]carbonil}–8–hidroxi–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (mezcla diastereomérica; 2 isómeros)



(5S)–2–[(3,5–Difluoropiridin–2–il)metil]–5–{[(3S)–3–fluoropirrolidin–1–il]carbonil}–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (46,0 mg, 121 µmol) y sulfato de cerio (IV) (240 mg, 724 µmol) se suspendieron en ter–butanol (160 µl) a temperatura ambiente. Posteriormente, ácido sulfúrico acuoso 1 N (160 µl, 3,0 mmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante la noche. Sulfato de cerio (IV) (240 mg, 724 µmol) y ácido sulfúrico acuoso 1 N (160 µl, 3,0 mmol) se añadieron otra vez y la mezcla se agitó a 70 °C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se ajustó a pH 9 con solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio. La suspensión se filtró y el filtrado se extrajo tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Phenomenex, 5 µm gel de sílice, 21,2 mm x 100 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que

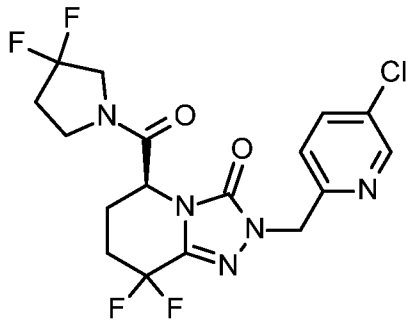
contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 4,40 mg (9% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 0,76 min; MS (ESIpos): m /z = 398 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,735 (4,24), 2,100 (3,29), 2,327 (11,14), 2,366 (8,63), 2,669 (9,73), 2,709 (6,27), 3,636 (5,65), 3,751 (4,08), 3,770 (4,08), 3,860 (5,33), 4,485 (7,84), 4,717 (3,29), 4,772 (3,92), 4,931 (4,08), 4,971 (10,04), 5,015 (7,53), 5,056 (3,76), 5,256 (2,82), 5,383 (4,86), 5,743 (10,82), 5,755 (11,29), 7,945 (4,55), 7,964 (7,53), 7,993 (3,92), 8,479 (16,00).

Ejemplo 586

(5S)–2–[(5–cloropiridin–2–il)metil]–5–[(3,3–difluoropirrolidin–1–il)carbonil]–8,8–difluoro–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona



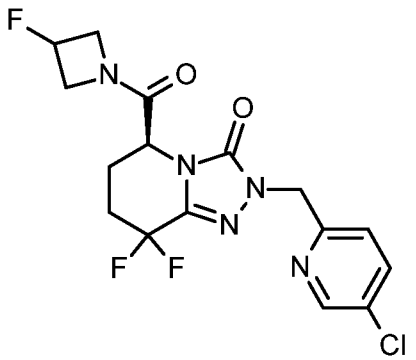
(5S)–2–[(5–cloropiridin–2–il)metil]–5–[(3,3–difluoropirrolidin–1–il)carbonil]–6,7–dihidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3,8(2H,5H)–diona (79,4 mg, 88% de pureza, 170 µmol) se cargó inicialmente en un recipiente de teflón bajo argón en diclorometano (3 ml) a temperatura ambiente. Posteriormente, trifluoruro de dietilaminoazufre (67 µl, 510 µmol) se añadió y la mezcla se agitó a 40 °C durante la noche. La mezcla de reacción se mezcló con agua y solución acuosa saturada de hidrógeno–carbonato de sodio. La fase acuosa se extrajo cuatro veces con diclorometano y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente (acetonitrilo/agua con 0,1% de ácido fórmico)). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 53,6 mg (72% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,51 min; MS (ESIpos): m /z = 434 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (500 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,120 (1,43), –0,007 (16,00), 0,006 (9,20), 0,116 (1,20), 2,292 (2,63), 2,340 (1,37), 2,358 (2,34), 2,361 (2,74), 2,365 (2,23), 2,440 (2,40), 2,518 (1,89), 2,522 (1,49), 2,566 (1,14), 2,580 (0,86), 2,593 (0,63), 2,631 (1,43), 2,635 (1,94), 2,639 (1,31), 3,563 (2,29), 3,578 (3,77), 3,593 (2,17), 3,705 (1,14), 3,732 (1,26), 3,766 (0,69), 3,792 (1,37), 3,818 (1,20), 3,825 (1,03), 3,831 (0,97), 3,846 (1,66), 3,861 (0,69), 3,893 (0,69), 3,908 (1,54), 3,923 (0,86), 3,929 (0,97), 3,944 (0,40), 4,027 (0,40), 4,050 (0,86), 4,061 (0,46), 4,072 (0,57), 4,085 (0,69), 4,107 (0,46), 4,159 (0,51), 4,183 (0,69), 4,203 (0,74), 4,961 (1,71), 5,036 (2,40), 5,047 (1,37), 5,068 (6,91), 5,078 (10,06), 5,110 (1,49), 7,284 (5,09), 7,301 (5,37), 7,953 (5,37), 7,958 (5,26), 7,970 (4,97), 7,975 (5,03), 8,590 (6,57), 8,594 (6,34).

Ejemplo 587

(5S)–2–[(5–cloropiridin–2–il)metil]–8,8–difluoro–5–[(3–fluoroazetidin–1–il)carbonil]–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona



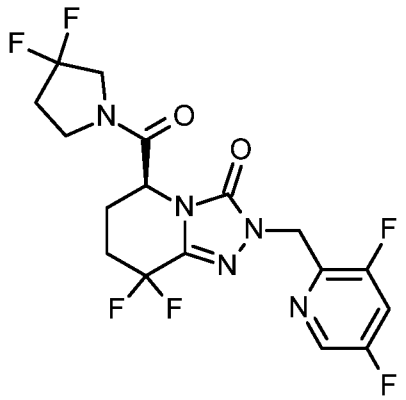
(5S)–2–[(5–cloropiridin–2–il)metil]–5–[(3–fluoroazetidin–1–il)carbonil]–6,7–dihidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3,8(2H,5H)–diona (37,1 mg, 63% de pureza, 61,5 µmol) se cargó inicialmente bajo argón en diclorometano (1,7 ml) a temperatura ambiente. Posteriormente, trifluoruro de dietilaminoazufre (39 µl, 290 µmol) se añadió y la mezcla se agitó a 40 °C durante la noche. La mezcla de reacción se mezcló con agua y solución acuosa saturada de hidrógeno–carbonato de sodio. La fase acuosa se extrajo dos veces con diclorometano y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente (acetonitrilo/agua con 0,1% de ácido fórmico)). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 12,4 mg (48% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,33 min; MS (ESIpos): m /z = 402 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (500 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,120 (1,40), –0,007 (15,46), 0,006 (8,74), 0,117 (1,13), 1,058 (0,72), 1,067 (0,90), 1,072 (1,35), 1,087 (0,77), 1,097 (0,81), 1,104 (0,77), 1,112 (1,26), 1,119 (1,35), 1,126 (1,13), 1,133 (0,95), 1,165 (0,68), 1,179 (0,86), 1,190 (0,86), 1,273 (1,62), 1,345 (0,41), 2,224 (2,07), 2,237 (2,07), 2,303 (3,38), 2,312 (3,29), 2,358 (3,06), 2,361 (3,65), 2,365 (2,66), 2,405 (1,31), 2,428 (2,57), 2,518 (1,94), 2,522 (1,22), 2,631 (1,76), 2,635 (2,52), 2,639 (1,67), 3,313 (10,05), 3,955 (1,58), 3,978 (1,80), 4,003 (1,53), 4,026 (1,58), 4,201 (0,81), 4,216 (0,86), 4,227 (0,77), 4,248 (1,53), 4,260 (1,53), 4,272 (1,40), 4,283 (1,31), 4,302 (0,90), 4,315 (0,77), 4,328 (0,68), 4,360 (0,95), 4,381 (1,76), 4,403 (1,76), 4,430 (1,85), 4,451 (1,04), 4,574 (0,77), 4,589 (0,90), 4,618 (0,81), 4,642 (1,31), 4,654 (1,26), 4,682 (0,90), 4,698 (0,86), 4,705 (0,86), 4,727 (3,43), 4,735 (6,58), 5,040 (1,31), 5,071 (16,00), 5,080 (7,53), 5,112 (0,86), 5,373 (1,13), 5,429 (1,13), 5,487 (1,13), 5,537 (0,99), 5,543 (1,08), 7,292 (7,12), 7,309 (7,44), 7,953 (4,91), 7,956 (4,96), 7,970 (4,64), 7,973 (4,60), 8,288 (15,95), 8,583 (5,09), 8,589 (7,35), 8,595 (4,60).

Ejemplo 588

(5S)–2–[(3,5–Difluoropiridin–2–il)metil]–5–[(3,3–difluoropirrolidin–1–il)carbonil]–8,8–difluoro–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona



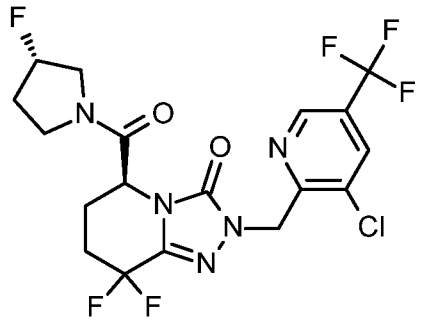
(5S)–2–[(3,5–Difluoropiridin–2–il)metil]–5–[(3,3–difluoropirrolidin–1–il)carbonil]–6,7–dihidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3,8(2H,5H)–diona (67,3 mg, 163 µmol) se cargó inicialmente bajo argón en diclorometano (7 ml) a temperatura ambiente. Posteriormente, trifluoruro de dietilaminoazufre (86 µl, 650 µmol) se añadió y la mezcla se agitó a 40 °C durante la noche. Trifluoruro de dietilaminoazufre (86 µl, 650 µmol) se añadió otra vez y la mezcla se agitó a 40 °C durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con solución acuosa saturada de hidrógeno–carbonato de sodio y solución saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_{18}, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron se disolvió en acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con ácido clorhídrico acuoso 1 N y agua, se secó sobre sulfato de sodio y se filtró y el filtrado se concentró. Se obtuvieron 13,6 mg (19% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,42 min; MS (ESIpos): m /z = 436 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,150 (2,27), 0,008 (12,80), 1,348 (3,47), 1,504 (5,73), 1,908 (2,27), 2,271 (6,53), 2,327 (7,60), 2,366 (6,13), 2,670 (4,40), 2,710 (4,93), 3,553 (5,33), 3,573 (8,67), 3,591 (4,53), 3,694 (3,07), 3,729 (3,47), 3,783 (4,00), 3,814 (4,27), 3,900 (4,00), 4,035 (2,00), 4,197 (2,00), 4,950 (4,40), 5,028 (3,73), 5,076 (2,27), 5,117 (12,40), 5,133 (12,27), 5,169 (2,67), 7,969 (4,67), 7,975 (4,80), 7,999 (6,40), 8,015 (4,40), 8,484 (16,00), 8,490 (15,07).

Ejemplo 589

(5S)–2–{[3–cloro–5–(trifluorometil)piridin–2–il]metil}–8,8–difluoro–5–{[(3S)–3–fluoropirrolidin–1–il]carbonil}–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona



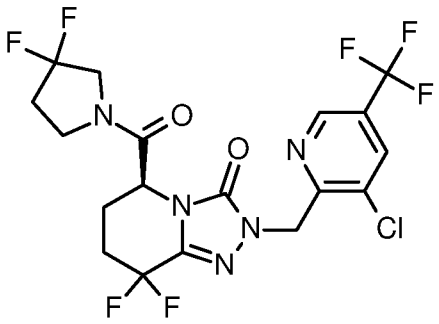
(5S)–2–{[3–cloro–5–(trifluorometil)piridin–2–il]metil}–5–{[(3S)–3–fluoropirrolidin–1–il]carbonil}–6,7–dihidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3,8(2H,5H)–diona (75,0 mg, 162 µmol) se cargó inicialmente en un recipiente de teflón bajo argón en diclorometano (10 ml) a temperatura ambiente. Posteriormente, trifluoruro de dietilaminoazufre (110 µl, 810 µmol) se añadió y la mezcla se agitó a 40 °C durante la noche. Solución acuosa saturada de hidrógeno–carbonato de sodio luego se añadió y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_18, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente (acetonitrilo/agua con 0,1% de ácido fórmico)). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 55,5 mg (71% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,88 min; MS (ESIpos): m /z = 484 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (0,66), –0,008 (4,35), 0,008 (3,90), 0,147 (0,51), 1,168 (0,96), 1,185 (1,97), 1,203 (0,91), 1,292 (0,86), 1,310 (1,87), 1,328 (0,81), 2,012 (0,46), 2,117 (1,57), 2,150 (1,92), 2,251 (1,57), 2,282 (2,38), 2,332 (4,56), 2,346 (3,09), 2,366 (3,80), 2,407 (1,37), 2,447 (1,82), 2,524 (4,86), 2,670 (1,77), 2,710 (1,77), 3,349 (1,62), 3,394 (1,11), 3,421 (1,11), 3,483 (0,91), 3,519 (1,11), 3,614 (0,76), 3,639 (3,44), 3,667 (3,49), 3,696 (2,28), 3,732 (1,06), 3,755 (1,52), 3,777 (2,43), 3,799 (2,13), 3,823 (1,47), 3,887 (3,04), 3,900 (1,06), 3,910 (0,96), 3,918 (1,06), 4,925 (2,13), 4,984 (2,63), 5,274 (1,82), 5,299 (16,00), 5,348 (0,76), 5,406 (2,03), 5,527 (1,16), 8,531 (7,49), 8,916 (7,59).

Ejemplo 590

(5S)–2–{[3–cloro–5–(trifluorometil)piridin–2–il]metil}–5–[(3,3–difluoropirrolidin–1–il)carbonil]–8,8–difluoro–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona



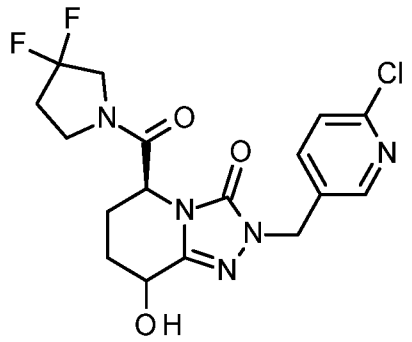
(5S)–2–{[3–cloro–5–(trifluorometil)piridin–2–il]metil}–5–[(3,3–difluoropirrolidin–1–il)carbonil]–6,7–dihidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3,8(2H,5H)–diona (65,0 mg, 48% de pureza, 65,0 µmol) se cargó inicialmente en un recipiente de teflón bajo argón en diclorometano (2,0 ml) a temperatura ambiente. Posteriormente, trifluoruro de dietilaminoazufre (26 µl, 200 µmol) se añadió y la mezcla se agitó a 40 °C durante la noche. Trifluoruro de dietilaminoazufre (26 µl, 200 µmol) se añadió otra vez y la mezcla se agitó a 40 °C durante la noche. Trifluoruro de dietilaminoazufre (86 µl, 650 µmol) se añadió otra vez y la mezcla se agitó a 40 °C durante la noche. Solución acuosa saturada de hidrógeno–carbonato de sodio luego se añadió y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se lavó con agua y solución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio y se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Procedimiento 14). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 4,00 mg (12% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,76 min; MS (ESIpos): m /z = 502 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 0,008 (16,00), 0,146 (3,40), 2,327 (13,00), 2,366 (8,00), 2,669 (12,60), 2,710 (6,60), 3,576 (4,00), 5,305 (13,80), 8,531 (6,80), 8,915 (5,60).

Ejemplo 591

(5S,8RS)–2–[(6–cloropiridin–3–il)metil]–5–[(3,3–difluoropirrolidin–1–il)carbonil]–8–hidroxi–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (mezcla diastereomérica; 2 isómeros)

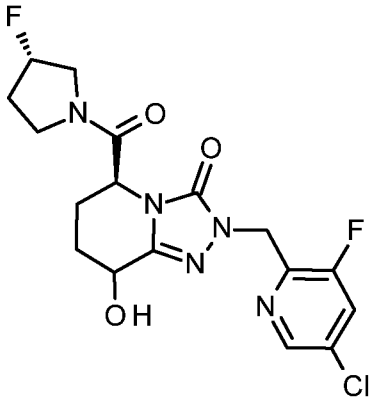


(5S)–2–[(6–cloropiridin–3–il)metil]–5–[(3,3–difluoropirrolidin–1–il)carbonil]–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (100 mg, 244 µmol) y sulfato de cerio (IV) (486 mg, 1,46 mmol) se suspendieron en ter–butanol (330 µl) a temperatura ambiente. Posteriormente, ácido sulfúrico acuoso 1 N (330 µl, 6,1 mmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se ajustó a pH 9 con solución acuosa 2 N de hidróxido de sodio. La suspensión se filtró y el filtrado se extrajo tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. 66,9 mg (90% de pureza, 60% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 0,98 min; MS (ESIpos): m /z = 414 $[M+H]^+$

Ejemplo 592

(5S,8RS)–2–[(5–cloro–3–fluoropiridin–2–il)metil]–5–{[(3S)–3–fluoropirrolidin–1–il]carbonil}–8–hidroxi–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (mezcla diastereomérica; 2 isómeros)

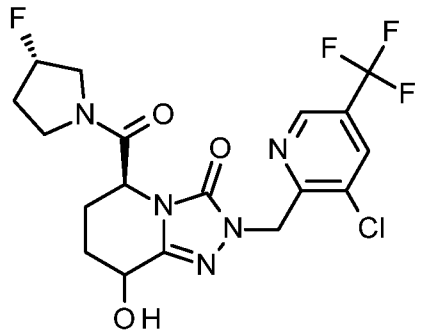


(5S)–2–[(5–cloro–3–fluoropiridin–2–il)metil]–5–{[(3S)–3–fluoropirrolidin–1–il]carbonil}–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (95,7 mg, 229 µmol) y sulfato de cerio (IV) (456 mg, 1,37 mmol) se suspendieron en ter–butanol (310 µl) a temperatura ambiente. Posteriormente, ácido sulfúrico acuoso 1 N (310 µl, 5,7 mmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se ajustó a pH 9 con solución acuosa 2 N de hidróxido de sodio. La suspensión se filtró y el filtrado se extrajo tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. Se obtuvieron 51,7 mg (86% de pureza, 47% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 0,74 min; MS (ESIpos): m /z = 414 $[M+H]^+$

Ejemplo 593

(5S,8RS)–2–{[3–cloro–5–(trifluorometil)piridin–2–il]metil}–5–{[(3S)–3–fluoropirrolidin–1–il]carbonil}–8–hidroxi–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (mezcla diastereomérica; 2 isómeros)



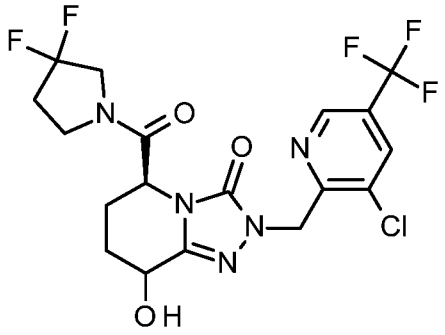
(5S)–2–{[3–cloro–5–(trifluorometil)piridin–2–il]metil}–5–{[(3S)–3–fluoropirrolidin–1–il]carbonil}–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (685 mg, 1,53 mmol) y sulfato de cerio (IV) (3,05 g, 9,18 mmol) se suspendieron en ter–butanol (2 ml) a temperatura ambiente. Posteriormente, ácido sulfúrico acuoso 1 N (2,0 ml, 38 mmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se ajustó a pH 9 con solución acuosa 2 N de hidróxido de sodio. La suspensión se filtró y el filtrado se extrajo tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_18, 10 µm, 125 mm x 30 mm; eluyente: gradiente (acetonitrilo/agua con 0,1% de ácido fórmico)). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 93,8 mg (13% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 4): R_t = 0,64 min; MS (ESIpos): m /z = 464 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (1,95), –0,008 (11,35), 1,747 (4,47), 1,844 (3,91), 2,136 (3,53), 2,268 (3,44), 2,328 (4,00), 2,365 (5,86), 2,669 (3,26), 2,710 (3,81), 3,485 (2,05), 3,613 (4,09), 3,639 (5,30), 3,655 (5,02), 3,755 (4,00), 3,865 (4,84), 4,502 (7,53), 4,512 (7,26), 4,727 (3,35), 4,783 (4,00), 4,794 (3,72), 5,117 (3,44), 5,156 (15,35), 5,171 (8,47), 5,180 (10,33), 5,221 (3,07), 5,256 (3,35), 5,381 (4,56), 5,513 (2,51), 5,748 (10,05), 5,760 (10,05), 6,606 (1,49), 8,501 (16,00), 8,915 (14,88).

Ejemplo 594

(5S,8RS)–2–{[3–cloro–5–(trifluorometil)piridin–2–il]metil}–5–[(3,3–difluoropirrolidin–1–il)carbonil]–8–hidroxi–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (mezcla diastereomérica; 2 isómeros)



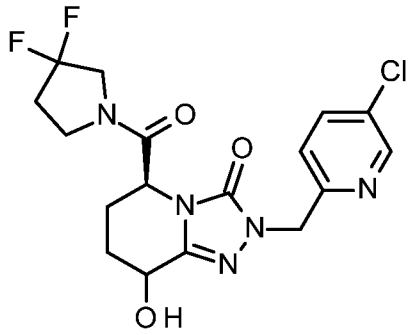
(5S)–2–{[3–cloro–5–(trifluorometil)piridin–2–il]metil}–5–[(3,3–difluoropirrolidin–1–il)carbonil]–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (630 mg, 95% de pureza, 1,28 mmol) y sulfato de cerio (IV) (2,56 g, 7,71 mmol) se suspendieron en ter–butanol (1,7 ml) a temperatura ambiente. Posteriormente, ácido sulfúrico acuoso 1 N (1,7 ml, 32 mmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 20 horas. Ácido sulfúrico acuoso 1 N adicional (1,7 ml, 32 mmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se ajustó a pH 9 con solución acuosa 2 N de hidróxido de sodio. La suspensión se filtró y el filtrado se extrajo tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Chromatorex C_18, 10 µm, 125 mm x 40 mm; eluyente: gradiente (acetonitrilo/agua con 0,1% de ácido fórmico)). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 58,7 mg (9% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 1,28 min; MS (ESIpos): m /z = 482 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (1,45), –0,008 (10,12), 0,008 (9,85), 1,424 (2,44), 1,445 (1,90), 1,742 (3,98), 1,815 (3,07), 1,898 (2,80), 2,132 (2,26), 2,327 (4,43), 2,366 (5,06), 2,405 (3,25), 2,669 (2,89), 2,709 (3,34), 3,521 (4,16), 3,540 (7,32), 3,560 (4,34), 3,658 (2,44), 3,692 (2,53), 3,725 (2,71), 3,758 (2,89), 3,791 (4,07), 3,819 (3,07), 3,916 (3,07), 3,996 (1,81), 4,188 (2,17), 4,212 (1,90), 4,501 (6,51), 4,797 (3,07), 4,807 (2,98), 4,884 (2,98), 5,123 (2,26), 5,163 (15,82), 5,176 (16,00), 5,217 (2,62), 5,763 (11,30), 5,775 (11,39), 8,505 (14,73), 8,914 (13,02).

Ejemplo 595

(5S,8RS)–2–[(5–cloropiridin–2–il)metil]–5–[(3,3–difluoropirrolidin–1–il)carbonil]–8–hidroxi–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (mezcla diastereomérica; 2 isómeros)

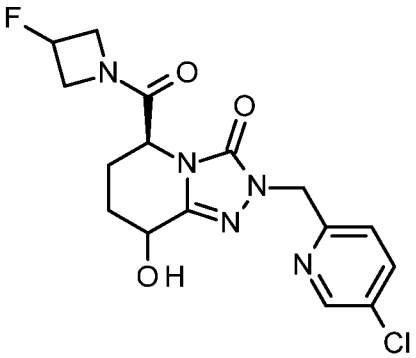


(5S)–2–[(5–cloropiridin–2–il)metil]–5–[(3,3–difluoropirrolidin–1–il)carbonil]–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (174 mg, 74% de pureza, 324 µmol) y sulfato de cerio (IV) (645 mg, 1,94 mmol) se suspendieron en ter–butanol (430 µl) a temperatura ambiente. Posteriormente, ácido sulfúrico acuoso 1 N (430 µl, 8,1 mmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se ajustó a pH 9 con solución acuosa 2 N de hidróxido de sodio. La suspensión se filtró y el filtrado se extrajo tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtró y el filtrado se concentró. 103 mg (85% de pureza, 65% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 0,82 min; MS (ESIpos): m /z = 414 $[M+H]^+$

Ejemplo 596

(5S,8RS)–2–[(5–cloropiridin–2–il)metil]–5–[(3–fluoroazetidin–1–il)carbonil]–8–hidroxi–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (mezcla diastereomérica; 2 isómeros)

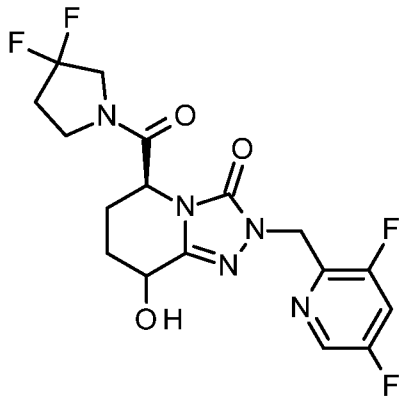


(5S)–2–[(5–cloropiridin–2–il)metil]–5–[(3–fluoroazetidin–1–il)carbonil]–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (166 mg, 98% de pureza, 445 µmol) y sulfato de cerio (IV) (887 mg, 2,67 mmol) se suspendieron en ter–butanol (590 µl) a temperatura ambiente. Posteriormente, ácido sulfúrico acuoso 1 N (590 µl, 11 mmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se ajustó a pH 9 con solución acuosa 2 N de hidróxido de sodio. La suspensión se filtró y el filtrado se extrajo tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtró y el filtrado se concentró. Se obtuvieron 48,1 mg (84% de pureza, 24% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 0,83 min; MS (ESIpos): m /z = 382 $[M+H]^+$

Ejemplo 597

(5S,8RS)–2–[(3,5–Difluoropiridin–2–il)metil]–5–[(3,3–difluoropirrolidin–1–il)carbonil]–8–hidroxi–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (mezcla diastereomérica; 2 isómeros)



(5S)–2–[(3,5–Difluoropiridin–2–il)metil]–5–[(3,3–difluoropirrolidin–1–il)carbonil]–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona (226 mg, 567 µmol) y sulfato de cerio (IV) (1,13 g, 3,40 mmol) se suspendieron en ter–butanol (770 µl) a temperatura ambiente. Posteriormente, ácido sulfúrico acuoso 1 N (770 µl, 770 µmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se ajustó a pH 9 con solución acuosa 2 N de hidróxido de sodio. La fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. Se obtuvieron 116 mg (49% de la teoría) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 3): R_t = 0,91 min; MS (ESIpos): m /z = 416 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,097 (3,87), 1,110 (1,22), 1,135 (4,05), 1,157 (1,27), 1,175 (2,34), 1,193 (1,34), 1,227 (16,00), 1,736 (6,08), 1,768 (0,64), 1,797 (0,65), 1,845 (0,62), 1,858 (0,55), 1,880 (1,03), 1,892 (0,81), 1,939 (0,47), 1,959 (0,47), 1,988 (4,06), 2,328 (0,69), 2,359 (0,53), 2,378 (0,68), 2,407 (0,68), 2,425 (0,68), 2,448 (0,57), 2,570 (0,72), 2,589 (0,50), 3,518 (0,78), 3,538 (1,26), 3,559 (0,77), 3,653 (0,55), 3,687 (0,65), 3,722 (0,49), 3,758 (0,71), 3,790 (0,95), 3,812 (0,72), 3,914 (0,65), 3,940 (0,50), 3,991 (0,42), 4,002 (0,53), 4,021 (1,25), 4,038 (1,17), 4,056 (0,42), 4,186 (0,45), 4,388 (1,59), 4,486 (1,30), 4,495 (1,21), 4,776 (0,62), 4,786 (0,63), 4,853 (0,63), 4,863 (0,64), 4,940 (0,71), 4,978 (2,02), 5,018 (2,18), 5,056 (0,84), 5,280 (0,84), 5,294 (0,72), 5,757 (2,51), 5,769 (2,47), 5,780 (0,44), 5,794 (0,41), 7,940 (0,81), 7,945 (0,83), 7,964 (1,33), 7,968 (1,37), 7,987 (0,86), 7,993 (0,84), 8,446 (0,74), 8,452 (0,75), 8,477 (3,04), 8,483 (2,64).

B. Evaluación de la eficacia farmacológica

La actividad farmacológica de los compuestos de la invención puede demostrarse mediante estudios *in vitro* e *in vivo* como es conocido por la persona experta. Los ejemplos de aplicación que siguen describen la acción biológica de los compuestos de la invención, sin restringir la invención a estos ejemplos.

Abreviaturas:

ATP	trifosfato de adenosina
EPOC	Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica
LPS	Lipopolisacárido
PGP	prolina–glicina–prolina
Poli(I:C)	ácido poliinosínico–policitidílico

B–1 Ensayos bioquímicos de PREP (prolil endopeptidasa) humana para la identificación de inhibidores de la actividad de PREP utilizando un sustrato marcado fluorescentemente

Principio del ensayo:

La conversión enzimática del sustrato de péptido fluorescente se observó sobre la base de la medición de la intensidad de la fluorescencia. La actividad enzimática se determinó mediante la determinación de la pendiente inicial en el

aumento de la fluorescencia. Los compuestos que inhiben PREP se identificaron en base a la disminución de la pendiente inicial en comparación con una mezcla de reacción sin el compuesto de ensayo.

Determinación de la actividad:

Se determinaron los valores de la IC_{50} graficando la actividad porcentual de la PREP vs. la concentración de la sustancia de prueba por interpolación.

Descripción del ensayo:

A una cantidad de prolil endopeptidasa humana de longitud completa recombinante (PREP, R & D–Systems, 4308–SE, concentración final, por ejemplo, 0,4 nM, volumen: 25 µl) en tampón de reacción (Tris–HCl 50 mM, pH 7,5; NaCl 150 mM; 0,13% de BSA, 5 mM de EDTA, 3 mM de GSH, 0,005% de Brij–35) se añadió un compuesto de prueba (en DMSO, en un intervalo de concentraciones finales apropiado de 1 nM a 30 µM, volumen: 1 µl)) en una cavidad de una placa de microtitulación de 384 cavidades. La reacción se inició añadiendo el sustrato Z–Gly–Pro–AMC (concentración final 50 µM, Z = carboxibencilo, AMC = 7–amino–4–metilcumarina, volumen: 25 µl). El progreso de la reacción de PREP se observó midiendo la intensidad de la fluorescencia en un espectrofotómetro de placa Tecan SAFIRE II a 32 ºC durante un período de 60 minutos (longitud de onda de excitación: 360 nm, longitud de onda de emisión: 465 nm).

En la siguiente Tabla B–1 se consignan los valores de la IC_{50} así obtenidos del ensayo de la prolil endopeptidasa humana para realizaciones individuales de la invención, así como algunos ejemplos de referencia que no están cubiertos por las reivindicaciones (algunos como valores medios de múltiples determinaciones individuales independientes).

Tabla B–1

Ejemplo N.º	**Prolil endopeptidasa (humana) IC_{50} [mol/l]**
1	1.75E-09
2	1.54E-08
3	6.00E-09
4	2.20E-09
5	8.00E-09
6	1.20E-07
7	8.00E-09
8	9.90E-10
9	3.90E-08
10	2.40E-08
11	7.00E-10
12	9.95E-08
13	5.40E-09
14	3.00E-10
15	8.40E-09
16	2.20E-09
17	1.20E-09
18	5.75E-10
19	5.70E-10
20	1.50E-09
21	6.90E-09
22	4.20E-08
23	4.95E-09

Ejemplo N.º	Prolil endopeptidasa (humana) IC_{50} [mol/l]
24	4.90E-09
25	7.60E-10
26	7.30E-10
27	1.28E-09
28	2.40E-08
29	1.20E-09
30	1.60E-09
31	2.90E-09
32	1.48E-09
33	7.70E-09
34	7.50E-09
35	1.50E-08
36	3.65E-09
37	8.30E-10
38	1.00E-09
39	5.50E-10
40	5.20E-09
41	1.30E-08
42	1.45E-09
43	1.90E-09
44	2.10E-09
45	1.60E-09
46	9.50E-10
47	1.60E-09
48	5.00E-09
49	1.75E-09
50	1.20E-08
51	8.90E-10
52	4.60E-09
53	7.10E-10
54	1.30E-09
55	1.40E-09
56	5.60E-09
57	4.10E-09
58	4.00E-09
59	1.22E-08
60	1.85E-08
61	1.60E-08
62	2.00E-09
63	7.40E-10

Ejemplo N.º	Prolil endopeptidasa (humana) IC_{50} [mol/l]
64	9.40E-10
65	1.85E-09
66	3.80E-10
67	8.70E-09
68	3.90E-09
69	2.10E-07
70	1.10E-08
71	7.10E-10
72	8.30E-10
73	1.50E-09
74	4.75E-09
75	1.10E-09
76	3.80E-10
77	4.80E-09
78	6.00E-09
79	6.70E-09
80	1.60E-08
81	8.40E-10
82	1.75E-09
83	2.10E-09
84	5.70E-09
85	2.10E-09
86	1.00E-09
87	1.17E-09
88	2.70E-10
89	1.30E-09
90	9.80E-09
91	2.30E-09
92	3.00E-09
93	6.00E-09
94	5.70E-08
95	9.00E-09
96	7.40E-09
97	6.50E-09
98	2.57E-07
99	1.27E-08
100	7.90E-09
101	3.05E-09
102	2.50E-10
103	1.60E-10

Ejemplo N.º	Prolil endopeptidasa (humana) IC_{50} [mol/l]
104	4.60E-10
105	1.05E-08
106	1.70E-09
107	2.10E-09
108	1.50E-10
109	2.10E-10
110	3.20E-10
111	4.10E-10
112	1.59E-09
113	4.20E-10
114	1.95E-09
115	1.10E-09
116	3.00E-09
117	3.15E-09
118	5.60E-09
119	1.40E-09
120	9.60E-09
121	4.30E-09
122	1.02E-08
123	1.20E-08
124	1.40E-08
125	2.50E-08
126	2.84E-08
127	4.35E-08
128	4.60E-08
129	1.00E-08
130	5.05E-08
131	1.07E-07
132	1.41E-07
133	1.45E-07
134	7.90E-08
135	3.45E-08
136	1.17E-09
137	1.30E-07
138	1.00E-09
139	8.70E-10
140	1.60E-08
141	8.30E-10
142	2.55E-09
143	1.31E-08

Ejemplo N.º	Prolil endopeptidasa (humana) IC_{50} [mol/l]
144	1.70E-09
145	1.27E-08
146	9.30E-10
147	7.00E-08
148	2.13E-08
149	2.50E-09
150	5.80E-10
151	2.60E-10
152	3.80E-08
153	3.60E-08
154	7.90E-07
155	2.10E-07
156	6.90E-08
157	1.30E-09
158	8.90E-09
159	1.60E-08
160	3.20E-08
161	3.70E-08
162	1.30E-07
163	2.80E-09
164	3.70E-09
165	8.90E-10
166	2.20E-08
167	5.65E-08
168	4.10E-09
169	3.15E-08
170	9.00E-08
171	6.30E-09
172	6.30E-09
173	5.85E-09
174	1.15E-09
175	7.00E-09
176	4.45E-07
177	6.90E-09
178	1.30E-09
179	6.00E-07
180	3.20E-09
181	2.48E-08
182	3.75E-08
183	1.09E-07

Ejemplo N.º	Prolil endopeptidasa (humana) IC_{50} [mol/l]
184	4.50E-09
185	3.70E-10
186	1.25E-09
187	1.02E-07
188	9.10E-11
189	3.40E-08
190	1.30E-10
191	2.80E-09
192	3.20E-10
193	4.20E-10
194	3.75E-10
195	6.90E-10
196	4.00E-10
197	2.35E-07
198	1.03E-09
199	5.90E-08
200	4.55E-07
201	5.45E-09
202	1.90E-08
203	8.20E-10
204	3.20E-07
205	1.00E-08
206	1.20E-09
207	4.20E-09
208	1.50E-08
209	5.50E-09
210	2.70E-10
211	1.50E-10
212	4.10E-11
213	7.70E-10
214	2.00E-10
215	5.30E-10
216	5.60E-10
217	1.20E-9
218	3.30E-9
219	7.30E-9
220	1.50E-09
221	9.80E-07
222	1.10E-09
223	4.15E-10

Ejemplo N.º	Prolil endopeptidasa (humana) IC_{50} [mol/l]
224	5.60E-10
225	2.30E-10
226	3.60E-09
227	2.40E-08
228	2.20E-09
229	3.40E-10
230	2.30E-09
231	4.80E-08
232	4.00E-07
233	2.03E-07
234	1.20E-07
235	6.80E-09
236	1.40E-09
237	9.40E-10
238	7.30E-08
239	1.12E-08
240	4.20E-09
241	5.80E-09
242	2.00E-09
243	6.23E-10
244	1.10E-08
245	6.90E-09
246	1.30E-09
247	9.10E-07
248	1.20E-08
249	8.30E-10
250	9.20E-10
251	3.40E-09
252	3.10E-09
253	1.20E-07
254	3.05E-08
255	1.51E-08
256	1.70E-09
257	5.95E-10
258	9.15E-08
259	1.70E-08
260	2.60E-09
261	1.00E-09
262	7.90E-07
263	2.80E-09

Ejemplo N.º	Prolil endopeptidasa (humana) IC_{50} [mol/l]
264	2.55E-09
265	1.30E-09
266	5.10E-09
267	2.30E-09
268	2.30E-08
269	4.20E-09
270	2.00E-09
271	1.10E-09
272	6.95E-10
273	7.60E-09
274	5.90E-09
275	1.15E-09
276	3.60E-09
278	3.30E-09
279	4.85E-10
280	3.80E-09
281	2.20E-09
282	1.50E-08
283	6.20E-09
284	3.00E-09
285	1.30E-09
286	9.85E-08
287	2.30E-08
288	1.60E-08
289	1.17E-07
290	8.20E-08
291	9.65E-08
292	3.70E-08
293	8.50E-08
294	2.00E-08
295	1.20E-08
296	1.80E-7
297	1.15E-07
298	2.40E-08
299	3.50E-09
300	1.90E-8
301	1.95E-08
302	4.95E-08
303	3.50E-08
304	3.50E-08

Ejemplo N.º	Prolil endopeptidasa (humana) IC_{50} [mol/l]
305	1.40E-08
306	2.15E-07
307	9.85E-08
308	1.25E-07
309	6.40E-08
310	1.50E-08
311	3.00E-08
312	8.90E-09
313	4.00E-09
314	1.40E-09
315	1.40E-09
316	2.60E-09
317	4.10E-10
318	5.18E-07
319	6.30E-10
320	6.90E-10
321	9.30E-10
322	9.40E-10
323	9.60E-10
324	1.20E-09
325	1.50E-09
326	1.50E-09
327	1.90E-09
328	4.10E-09
329	4.30E-09
330	4.90E-09
331	6.80E-10
332	3.90E-09
333	2.10E-09
334	2.95E-09
335	1.05E-09
336	6.60E-10
337	7.50E-09
338	1.50E-09
339	4.90E-10
340	4.80E-10
341	3.70E-09
342	1.75E-09
343	7.90E-09
344	5.30E-10

Ejemplo N.º	Prolil endopeptidasa (humana) IC_{50} [mol/l]
345	6.40E-09
346	4.20E-09
347	4.80E-09
348	3.80E-09
349	1.45E-09
350	3.50E-10
351	1.60E-09
352	3.20E-10
353	2.30E-09
354	1.90E-08
355	1.30E-09
356	3.00E-10
357	4.30E-10
358	6.80E-11
359	1.10E-09
360	8.10E-10
361	1.20E-09
362	1.35E-09
363	2.30E-09
364	2.90E-08
365	2.30E-09
366	2.10E-09
367	4.25E-10
368	9.00E-09
369	1.30E-08
370	1.00E-09
371	1.20E-09
372	1.30E-09
373	1.35E-07
374	5.15E-08
375	2.60E-09
376	4.10E-10
377	6.86E-09
378	2.60E-09
379	2.50E-09
380	2.10E-09
381	5.50E-09
382	5.90E-09
383	8.55E-09
384	1.10E-08

Ejemplo N.º	Prolil endopeptidasa (humana) IC_{50} [mol/l]
385	1.80E-09
386	9.40E-10
387	3.40E-09
388	5.75E-10
389	1.45E-09
390	1.35E-08
391	8.65E-09
392	4.60E-10
393	1.40E-09
394	2.80E-08
395	1.60E-09
396	6.00E-09
397	6.90E-09
398	1.19E-09
399	1.55E-09
400	4.55E-10
401	3.40E-09
402	2.70E-09
403	1.89E-07
404	2.33E-09
405	2.25E-10
406	3.60E-09
407	1.35E-09
408	4.60E-10
409	1.40E-08
410	7.70E-09
411	2.50E-09
412	3.00E-09
413	1.90E-09
414	7.90E-10
415	5.40E-09
416	3.40E-09
417	1.80E-08
418	2.24E-09
419	8.80E-10
420	1.70E-09
421	9.10E-10
422	6.30E-10
423	1.85E-09
424	3.80E-10

Ejemplo N.º	Prolil endopeptidasa (humana) IC_{50} [mol/l]
425	3.50E-08
426	6.93E-09
427	1.10E-09
428	5.30E-08
429	3.70E-09
430	1.10E-09
431	9.95E-10
432	1.30E-10
433	3.10E-09
434	2.40E-09
435	2.65E-09
436	4.70E-09
437	7.10E-09
438	1.68E-09
439	2.20E-09
440	7.15E-10
441	2.00E-09
442	1.00E-09
443	6.10E-10
444	1.90E-10
445	7.60E-10
446	7.30E-10
447	1.40E-09
448	6.15E-10
449	5.55E-09
450	1.10E-09
451	1.10E-09
452	1.30E-09
453	3.75E-10
454	6.30E-11
455	7.70E-10
456	2.70E-10
457	1.32E-09
458	5.10E-10
459	2.00E-10
460	1.70E-10
461	6.25E-10
462	2.85E-10
463	2.25E-10
464	5.10E-10

Ejemplo N.º	Prolil endopeptidasa (humana) IC_{50} [mol/l]
465	2.10E-09
466	4.10E-10
467	4.90E-10
468	1.40E-09
469	7.95E-10
470	8.20E-10
471	4.25E-10
472	2.45E-10
473	1.70E-10
474	3.60E-10
475	3.30E-10
476	7.80E-10
477	2.10E-10
478	2.65E-09
479	2.50E-08
480	5.20E-10
481	2.75E-08
482	2.80E-09
483	2.10E-09
484	2.95E-10
485	4.30E-09
486	4.65E-10
487	7.25E-10
488	1.50E-10
489	1.10E-10
490	3.80E-10
491	4.40E-10
492	5.20E-10
493	3.20E-10
494	9.10E-10
495	1.65E-08
496	1.80E-08
497	1.80E-10
498	4.40E-10
499	1.10E-07
500	5.15E-09
501	2.55E-08
502	4.10E-09
503	2.00E-09
504	1.80E-09

Ejemplo N.º	Prolil endopeptidasa (humana) IC_{50} [mol/l]
505	1.40E-09
506	1.20E-09
507	9.40E-10
508	9.10E-10
509	7.00E-10
510	5.35E-10
511	3.65E-10
512	1.50E-10
513	1.30E-10
514	6.10E-11
515	5.90E-10
516	4.20E-09
517	9.50E-10
518	1.50E-08
519	1.40E-09
520	1.70E-09
521	4.40E-10
522	1.50E-09
523	2.85E-08
524	2.90E-09
525	1.52E-08
526	3.80E-10
527	1.20E-09
528	7.20E-10
529	9.60E-10
530	2.20E-10
531	3.00E-09
532	3.40E-08
533	4.40E-10
534	1.23E-09
535	5.10E-09
536	9.60E-09
537	8.80E-09
538	8.20E-10
539	8.50E-10
540	2.70E-08
541	6.30E-08
542	9.40E-08
543	3.35E-08
544	4.40E-09

Ejemplo N.º	Prolil endopeptidasa (humana) IC_{50} [mol/l]
545	6.70E-10
546	5.70E-10
547	4.30E-10
548	3.10E-8
549	3.60E-8
550	1.80E-8
551	4.80E-7
552	6.40E-9
553	5.75E-7
554	1.00E-8
555	5.40E-10
556	6.30E-10
557	3.20E-9
558	1.90E-9
559	3.50E-8
560	4.30E-10
561	3.70E-10
562	1.33E-9
563	3.30E-10
564	4.40E-9
565	1.50E-9
566	4.10E-9
567	2.70E-9
568	6.20E-10
569	8.50E-10
570	5.70E-10
571	1.10E-9
572	1.40E-9
573	5.90E-9
574	5.20E-9
575	7.40E-9
576	8.70E-9
577	5.90E-10
578	2.30E-9
579	1.10E-9
580	4.30E-10
581	3.00E-10
582	1.40E-7
583	9.70E-7
584	5.00E-8

Ejemplo N.º	Prolil endopeptidasa (humana) IC_{50} [mol/l]
585	4.30E-10
586	1.40E-8
587	6.40E-9
588	1.80E-8
589	3.50E-10
590	3.90E-9

B–2 Ensayo bioquímica de la PREP prolil endopeptidasa) murina

Determinación de la actividad:

Se determinaron los valores de la IC_{50} graficando la actividad porcentual de la PREP vs la concentración de la sustancia de prueba por interpolación.

Preparación de cerebro de ratón homogeneizado:

El cerebro de ratones BalbC en 0,8 ml de una mezcla de fosfato sódico 100 mM (pH 7,0) y ditiotreitol 3 mM se homogeneizó 4x25 segundos en un OmniBead Ruptor. El homogeneizado resultante se centrifugó a 13.000 rpm y a 4 ºC durante 20 min. El material sobrenadante de las partes alícuotas se congeló a –80 ºC.

Descripción del ensayo:

El homogeneizado de cerebro de ratón se diluyó 1: 100 en un tampón de reacción (Tris–HCl 50 mM, pH 7,5, NaCl 150 mM, BSA al 0,13%, EDTA 5 mM, GSH 3 mM, Brij–35 al 0,005%) y 25 µl de la solución se introdujeron en una cavidad de una placa de microtitulación de 384 cavidades. Se añadió un compuesto de prueba de (en DMSO, en un intervalo de concentraciones finales apropiado de, por ejemplo, 1 nM a 30 µM, volumen: 1 µl). La reacción se inició añadiendo el sustrato Z–Gly–Pro–AMC (concentración final 50 µM, Z = carboxibencilo, AMC = 7–amino–4–metilcumarina, volumen: 25 µl). El progreso de la reacción de PREP se observó midiendo la intensidad de la fluorescencia en un espectrómetro de placa adecuado a 32 ºC durante un periodo de, por ejemplo, 60 min (longitud de onda de excitación: 360 nm, longitud de onda de emisión: 465 nm).

En la siguiente Tabla 1 se recogen los valores de EC_{50} así obtenidos de los ensayos de KDR y de PDGFRβ quinasa para ejemplos de trabajo individuales de la invención (algunos como valores medios de múltiples determinaciones individuales independientes).

B–3 Eficacia de los inhibidores de PREP en ratones expuestos al humo de cigarrillos

La aptitud de las sustancias de la invención para el tratamiento/profilaxis de los trastornos mencionados puede demostrarse en el siguiente modelo animal.

Materiales y procedimientos:

Ratones: cepa BALB/C, origen: Charles River Netherlands, sexo: masculinos, edad de 8 a 10 semanas, peso: 25 g, n = 21.

Vehículo: Solutol, EtOH, agua (S: 40%, EtOH 10%, agua 50% (v/v))

Para la administración de inhibidores de PREP por cebado, se disolvieron en el vehículo descrito anteriormente (c = 3750 µg/ml).

Los ratones se dividieron en tres grupos de siete animales cada uno y se trataron de la siguiente manera:

Grupo 1: sin exposición al humo (aire ambiente), dos dosis diarias de 200 µl de vehículo sin ingrediente activo

Grupo 2: exposición al humo, dos dosis diarias de 200 µl de vehículo sin ingrediente activo

Grupo 3: exposición al humo, dos dosis diarias de 200 µl de vehículo con ingrediente activo (30 mg/kg en cada caso)

Exposición al humo:

Para la exposición al humo de cigarrillo, los animales de los grupos 2 y 3 (los animales del grupo 1 no experimentaron ninguna exposición al humo y permanecieron en sus jaulas de alojamiento) se introdujeron dos veces al día en una

cámara de exposición un volumen total de 52 litros que se dividieron en 16 jaulas individuales mediante rejillas de separación. Para la exposición al humo, cada uno de los animales, que fueron mantenidos en grupos (7 animales por jaula), fue introducido en una sola jaula de la cámara de exposición (7 animales por jaula). Entre las dos exposiciones diarias, hubo un período libre de humo de 5 horas. En total, los animales fueron expuestos al humo en cinco días sucesivos. Los cigarrillos fueron quemados a dos. El humo principal de los cigarrillos se introdujo en la cámara de exposición.

La exposición del humo se efectuó de acuerdo con el siguiente esquema:

Día 1: primer período de humo: 2 × 2 cigarrillos, segundo período de humo: 3 × 2 cigarrillos

Día 2: primer período de humo: 4 × 2 cigarrillos, segundo período de humo: 5 × 2 cigarrillos

Día 3: primer período de humo: 6 × 2 cigarrillos, segundo periodo de humo: 7 × 2 cigarrillos

Días 4 y 5: primer y segundo período de fumar: cada uno 7 × 2 cigarrillos

El tratamiento de los animales con inhibidores de PREP o vehículo se inició 15 minutos antes del primer periodo de humo en el día 1. Posteriormente, los animales recibieron dos dosis diarias en un intervalo de 8 horas de inhibidores de PREP o vehículo en la dosis arriba descrita.

En el día 6, los animales fueron sacrificados mediante la administración intraperitoneal de 150 mg/kg de pentobarbital (Euthesate®). Las tráqueas fueron expuestas y cortadas para la inserción de cánulas. Estas cánulas se usaron para purgar los pulmones cuatro veces con solución salina fisiológica a 37 ºC. Las células de estas cuatro fracciones en cada caso del líquido de lavado broncoalveolar (BALF, bronchoalveolar lavage fluid) se centrifugaron a 4 ºC a 400 xg/5 minutos. A continuación, las pellas celulares fueron combinadas y se resuspendieron en 150 µl de solución salina fisiológica (4 °C) en cada caso. Después de la tinción con solución de Türk, el número total de células se contó mediante microscopía óptica. Para la cuantificación de los granulocitos neutrófilos (neutrófilos para abreviar), las células se transfirieron a portaobjetos de microscopio (Cytospin) y se tiñeron con DiffQuick (Dade A.G., Düdingen, Suiza). Finalmente, se contaron los neutrófilos, macrófagos y linfocitos, y se calcularon las proporciones relativas del número total previamente determinado. Para determinar la concentración de PGP en el BALF, se mezclaron 200 µl en cada caso del material sobrenadante de la primera fracción de BALF con bestatina (concentración final: 1 mM) y se almacenó a –20 °C hasta su análisis.

Cuantificación de PGP en el BALF (fluido de lavado bronquioalveolar)

Se determinó PGP mediante el procedimiento de Hardison et al. [Hardison et al., *J. Immunol.* 2009, 182:4423–4431]utilizando el siguiente equipo: ESI–LC–MS/MS (Shimadzu HPLC, Columbia, MA, EE.UU.) con un espectrómetro de masa cuadrupolar de masa Finnigan TSQ quantum discovery Max en combinación con ionización térmica por electropulverización (Thermo Fisher Scientific , San José, CA, EE. UU.) y una columna Atlantis dC_18 (100 mm x 2,1 mm, dp = 3 µm, Waters Chromatography, Milford, MA, EE.UU.) o una precolumna Atlantis (10 mm x 2,1 mm, dp = 3 Mm, agua).

B–4 Purificación, cristalización y determinación de estructura cristalina simple de PREP (porcino) en un complejo con los Ejemplos 26, 108, 113, 157, 237, 358 y 454

Abreviaturas:

GST = glutatión–S–transferasas

IPTG = isopropil –β–D–tiogalactopiranósido

OD600 = densidad óptica a 600 nM

TRIS–HCl = clorhidrato de tris(hidroximetil)aminometano

EDTA = ácido etilendiaminatetraacético

DTT = ditiotreitol

PAGE = electroforesis en gel de poliacrilamida

TEV = virus del grabado del tabaco

SEC = cromatografía de exclusión de tamaño

FPLC = cromatografía líquida rápida de proteínas

NaCl = cloruro de sodio

PEG = polietilenglicol

MES = ácido 2–(N–morfolino)etansulfónico

DMSO = dimetilsulfóxido

CCD = dispositivo acoplado con carga

4.1 Expresión y purificación de PREP

Sistema de expresión:

Formación de un vector de expresión E. coli para la producción de GST–PREP (porcino) – Uniprot número P23687

El vector de expresión de PREP (porcino) usado (basado en pET–22b) codifica una proteína de fusión que consiste en la etiqueta GST, attB1–5 # (Gateway, Invitrogen), sitio de escisión de TEV, región PREP (porcino) (1–710) y attB2 –3 #, (Gateway, Invitrogen).

Expresión de E. coli en un biorreactor:

La cepa de E. coli BL21 DE3 se transformó con el vector de expresión anterior y se estableció una cepa estable por selección por ampicilina. Esta cepa transformada se usó para la expresión en un biorreactor de 10 l (Sartorius). Las condiciones para la ejecución en el biorreactor fueron: medio de Circlegrow, incubación a 17 ºC durante 16 h, inducción con 500 µM IPTG 500 a OD600, 200 µg/ml de ampicilina)

Purificación de PREP (porcino):

Las pellas de E. coli de 9 l de cultivo del biorreactor se suspendieron en 200 ml de tampón de lisis (50 mM de TRIS–HCl a pH 7,5, 150 mM de NaCl, 5 mM de EDTA y 5 mM de DTT), se añadieron 20 µl de pf–Bencionasa (Roche) y se efectuó la digestión en un microfluidizador (3 x 900 bar). La fracción soluble del material lisado (centrifugación 100.000 x g 40 min, 4 °C) se utilizó para una purificación cromatográfica adicional.

En la cromatografía de afinidad subsiguiente, se incubó una matriz de glutatión (Protino GST/4B) con la fracción de material lisado soluble, que dio como resultado la unión del GST–PREP (porcino) a la matriz y se lavó con tampón de lisis (50 mM Tris HCl pH 7,5, NaCl 150 mM, EDTA 5 mM, DTT 5 mM) y tampón A (50 mM TRIS–HCl pH 7,5, NaCl 150 mM, EDTA 1 mM y DTT 1 mM). Subsiguientemente, se eluyó la proteína de fusión GST–PREP (porcina) con tampón B (Tris HCl 50 mM pH 7,5, NaCl 150 mM, EDTA 1 mM, glutatión 15 mM y DTT 1 mM). Las fracciones de elución se analizaron en Coomassie/PAGE y se combinaron las fracciones del pico de elución que contenían GST–PREP (porcino). (Rendimiento: 172 mg de proteína de fusión a partir de 9 l de cultivo de E. coli).

Para separar el rótulo de GST, se realizó una incubación con TEV proteasa en solución durante la diálisis. Para este propósito, se mezcló la GST–PREP purificada (172 mg) con TEV proteasa (producida en casa) en una relación TEV: proteína de fusión de 1:50 peso/peso y se dializó en un sistema de diálisis (SlideA– Lyzer 10.000 Da) contra 2 x 2 litros de tampón A (17 h, 6 °C). Mediante Coomassie/PAGE, se analizó la mezcla de escisión y se determinó una conversión del 90%.

En otra cromatografía de afinidad de columna con matriz de glutatión (Protino GST/4B), se aisló la proteína PREP (porcina) (sin rótulo GST) (110 mg) de la mezcla de escisión en el material de eluato y se concentró por medio de una unidad de ultrafiltración (Amicon Ultra milipore con un corte de 50 kDa) para su procesamiento ulterior.

Subsiguientemente se llevó a cabo la cromatografía de exclusión de tamaño con el fin de aislar la fracción monomérica de PREP (porcino). Para ello, se utilizó una columna Superdex S200 26/60 (GE) con tampón SEC (Tris HCl 50 mM pH 7,5, NaCl 150 mM, EDTA 1 mM y DTT 1 mM). Las muestras finales se dividieron en alícuotas (1 ml), se congelaron por choque en nitrógeno líquido y se almacenaron a –80 ºC. Tampón de almacenamiento:50 mM Tris–Cl pH 7,5; NaCl 150 mM; 1 mM de EDTA. Concentración final de PREP (porcino): 3,24 mg/ml, 20 ml, 64,8 mg en total, rendimiento a partir de 9 l de cultivo de E. coli 7,2 mg/l.

Con el fin de transferir PREP (porcino) desde el tampón de almacenamiento (véase más arriba) al tampón de cristalización (10 mM TRIS–HCl pH 7,5, 100 mM NaCl), se llevó a cabo una operación de trans–tamponamiento mediante un sistema FPLC con una columna desalinizadora (a 6 C) y concentración posterior (unidad de ultrafiltración Millipore UFC 905096, corte a 50.000 Da)

4.2 Formación del complejo y cristalización de PREP (porcino)

La proteína REP de cerdo proteico se hallaba presente a una concentración de ~ 34 mg/ml en Tris 10 mM a pH = 7,5 y NaCl 100 mM. La solución de proteína se mezcló en cada caso con soluciones de DMSO de los compuestos dados como ejemplos, de manera que hubo una concentración final de los compuestos de ejemplo de 4 mM en el tampón proteico. La solución de complejo de proteína se incubó sobre un agitador a 4 ºC durante al menos 3 horas y la solución

se centrifugó posteriormente durante 5 minutos. Pueden obtenerse cristales individuales analizables a 20 ºC con ayuda del procedimiento de goteo colgante. Para este propósito, se pipetearon juntos volúmenes iguales de la solución de proteína y de la solución de reservorio (13–15% de PEG8000, acetato de magnesio 0,2 M tetrahidrato, MES 0,1 M a pH = 6,25) y se mezclaron con semillas de cristales de PREP de cerdo. Los cristales de PREP de cerdo se forman habitualmente durante la noche.

4.3 Recolección y procesamiento de datos

Se introdujo un cristal único de buena apariencia visual durante un tiempo muy corto en una solución que contenía 13–15% de PEG8000, acetato de magnesio 0,2 M tetrahidratado, MES 0,1 M a pH = 6,25 y glicerol al 20% y luego se congeló por shock en nitrógeno líquido. Los cristales de los ejemplos [237, 108, 113] se analizaron en un generador Rigaku 007HF de Rigaku a 100 °K y bajo una longitud de onda de 1,5418 Å. El instrumento de detección utilizado fue un contador Pilatus 2K. Los datos se procesaron con el programa HKL3000. Los cristales de los ejemplos [358, 474, 157, 026] se han analizado en un sistema Bruker Proteum a 100 °K y con una longitud de onda de 1,5148 Å. El instrumento de detección utilizado fue un contador CCD. Los datos se integraron con el programa SAINT y se escalaron con el programa SADABS (ambos parte del paquete de software Bruker Proteum).

Los cristales cristalizaron en el grupo espacial ortorrómbico P2(1)2(1)2(1) con una molécula en la unidad asimétrica.

4.4 Determinación y refinación de la estructura

Fue posible resolver la estructura de PREP (porcino) mediante el procedimiento de reemplazo molecular con una estructura interna adicional como modelo de búsqueda y el programa MOLREP (paquete de software CCP4). Todos los ejemplos [xxx] se generaron como un modelo 3D con la ayuda del programa Discovery Studio, y se generó un archivo de parámetros con el programa PRODRG. Todos los ejemplos fueron posicionados manualmente en la respectiva densidad de electrones y se minimizaron en términos de densidad de electrones en el programa COOT. Un refinamiento adicional se realizó por medios iterativos con los programas REFMAC5.5 y COOT (ambos paquete de software CCP4). Las estadísticas de datos y de refinamiento de todos los ejemplos se resumen en las Tablas B2–8:

Tabla B–2–8: Estadísticas de recolección y refinamiento de datos para PREG de cerdo en un complejo con los ejemplos 237, 358, 454, 108, 113, 157 y 26.

Ejemplo	237
Longitud de onda [Å]	1.5418
Resolución [Å]	50.00–1.67
Reflexiones (observadas/promediadas)	313006/91758
Completado en [%][a]	98.4 (94.5)
I/s[a]	43.3 (4.2)
$R_{fusión}$[a,b]	0.042 (0.174)
Grupo espacial	P2(1)2(1)2(1)
Parámetros de células [Å]	
a	70.844
b	99.754
c	111.326
R_{cryst}[c]	0.156
R_{libre}[d]	0.194
Factor de temperatura de Wilson [Å^2]	23.1
RMSD de longitudes de unión [Å][e]	0.03
RMSD de ángulos de unión [°]	2.495

Ejemplo	358
Longitud de onda [Å]	1.5418
Resolución [Å]	74.17–1.72
Reflexiones(observadas/promediadas)	585565/82393
Completado en [%][a]	97.4 (93.2)
I/s[a]	23.1 (2.4)
$R_{fusión}$[a,b]	0.045 (0.419)
Grupo espacial	P2(1)2(1)2(1)
Parámetros de las células [Å]	
a	70.799
b	99.485
c	111.289
R_{crist}[c]	0.177
R_{libre}[d]	0.215
Factor de temp. de Wilson [Å^2]	29.4
RMSD de longitudes unidas [Å][e]	0.029
RMSD de ángulos unidos [°]	2.41
Ejemplo	454
Longitud de onda [Å]	1.5418
Resolución [Å]	73.86–1.95
Reflexiones(observadas/promediadas)	521863/56951
Completado en [%][a]	99.0 (94.4)
I/s[a]	21.1 (2.6)
$R_{fusión}$[a,b]	0.061 (0.258)
Grupo espacial	P2(1)2(1)2(1)
Parámetros de las células [Å]	
a	70.662
b	98.967
c	110.958
R_{crist}[c]	0.159
R_{libre}[d]	0.207
Factor de temp. de Wilson [Å^2]	28.6
RMSD de longitudes unidas [Å][e]	0.024
RMSD de ángulos unidos [°]	2.223

Ejemplo	108

Longitud de onda [Å]	1.5418
Resolución [Å]	74.88–2.20
Reflexiones(observadas/promediadas)	186219/40375
Completado en [%][a]	96.9 (88.4)
I/s[a]	19.4 (2.9)
$R_{fusión}$[a,b]	0.063 (0.299)
Grupo espacial	P2(1)2(1)2(1)
Parámetros de las células [Å]	
a	71.542
b	100.758
c	111.916
R_{crist}[c]	0.199
R_{libre}[d]	0.264
Factor de temp. de Wilson [Å^2]	21.7
RMSD de longitudes unidas [Å][e]	0.016
RMSD de ángulos unidos [°]	1.714

Ejemplo	113
Longitud de onda [Å]	1.5418
Resolución [Å]	74.73–1.80
Reflexiones(observadas/promediadas)	185943/ 68415
Completado en [%][a]	91.7 (85.7)
I/s[a]	9.7 (3.6)
$R_{fusión}$[a,b]	0.090 (0.312)
Grupo espacial	P2(1)2(1)2(1)
Parámetros de las células [Å]	
a	71.383
b	100.533
c	111.728
R_{crist}[c]	0.248
R_{libre}[d]	0.289
Factor de temp. de Wilson [Å^2]	24.0
RMSD de longitudes unidas [Å][e]	0.028
RMSD de ángulos unidos [°]	2.536

Ejemplo	157

Longitud de onda [Å]	1.5418
Resolución [Å]	74.58–1.70
Reflexiones(observadas/promediadas)	440687/86834
Completado en [%][a]	98.2 (92.0)
I/s[a]	16.1 (3.9)
$R_{fusión}$[a,b]	0.063 (0.328)
Grupo espacial	P2(1)2(1)2(1)
Parámetros de las células [Å]	
a	71.183
b	100.38
c	111.434
R_{crist}[c]	0.180
R_{libre}[d]	0.220
Factor de temp. de Wilson [Å^2]	18.25
RMSD de longitudes unidas [Å][e]	0.028
RMSD de ángulos unidos [°]	2.403

Ejemplo	26
Longitud de onda [Å]	1.5418
Resolución [Å]	73.92–2.30
Reflexiones(observadas/promediadas)	146137/33493
Completado en [%][a]	94.7 (67.8)
I/s[a]	17.8 (5.5)
$R_{fusión}$[a,b]	0.059 (0.104)
Grupo espacial	P2(1)2(1)2(1)
Parámetros de las células [Å]	
a	70.675
b	99.198
c	110.862
R_{crist}[c]	0.158
R_{libre}[d]	0.233
Factor de temp. de Wilson [Å^2]	29.37
RMSD de longitudes unidas [Å][e]	0.019
RMSD de ángulos unidos [°]	1.920

[a] Los valores entre paréntesis son para la envuelta de resolución más externa

[b] $R_{fusión} = \Sigma hkl\ |I_{hkl} - \langle I_{hkl} \rangle| / \Sigma hkl\ \langle I_{hkl} \rangle$; I_{hkl} es la intensidad de las reflexiones hkl e $\langle I_{hkl} \rangle$ es el valor promedio de las intensidades medidas repetidamente.

[c] $R_{crist} = \Sigma\ |F_{obs} - F_{calc}| / \Sigma\ F_{obs}$; F_{obs} y F_{calc} son los factores de estructura observados y calculados

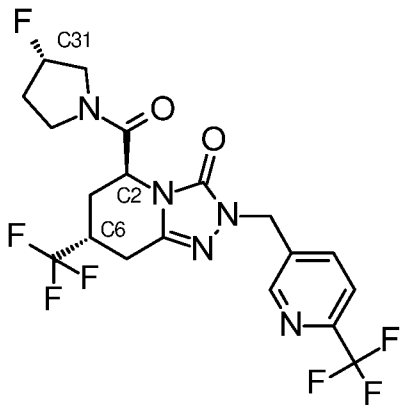
[d] 5% conjunto de prueba

[e] RMSD, *root mean square deviation, desviación del valor cuadrático medio,* del conjunto de parámetros de la geometría unida ideal

4.5 Determinación absoluta de la estructura del Ejemplo 237 en PREP (porcina)

El complejo de PREP de cerdo con el Ejemplo 237 cristaliza con una molécula en la unidad asimétrica. La estereoquímica del Ejemplo 237 se determina no ambiguamente por medio del conocimiento de la estereoquímica de PREP de proteína de cerdo. En el Ejemplo 237, la configuración S está presente de modo no ambiguo en los estereocentros $C_3$1 y C_2 y la configuración R está presente en C_6 (Figura 1).

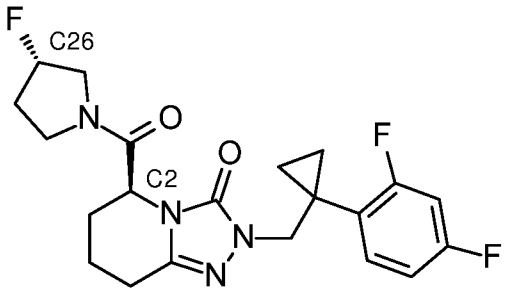
Estructura del Ejemplo 237: (5S,7R)–5–{[(3S)–3–Fluoropirrolidin–1–il]carbonil}–7–(trifluorometil)–2–{[6–(trifluorometil)piridin–3–il]metil}–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona con la siguiente fórmula:



4.6 Determinación absoluta de la estructura del Ejemplo 358 en PREP (porcina)

El complejo de PREP de cerdo con el Ejemplo 358 cristaliza con una molécula en la unidad asimétrica. La estereoquímica del Ejemplo 358 se determina no ambiguamente por medio del conocimiento de la estereoquímica de PREP de proteína de cerdo. En el Ejemplo 358, la configuración S está presente de modo no ambiguo en ambos estereocentros $C_2$6 y C_2 (Figura 2).

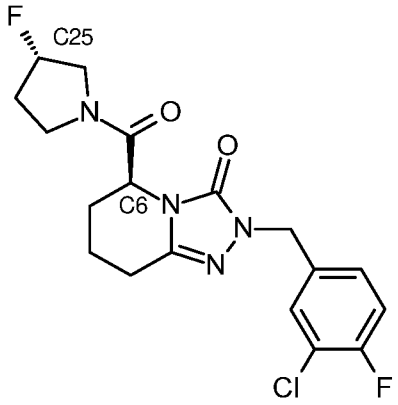
Estructura del Ejemplo 358: (5S)–5–[(3–Fluoroazetidin–1–il)carbonil]–2–{[1–(4–metoxifenil)ciclopropil]metil}–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona con la siguiente fórmula:



4.7 Determinación absoluta de la estructura del Ejemplo 454 en PREP (porcina)

El complejo de PREP de cerdo con el Ejemplo 454 cristaliza con una molécula en la unidad asimétrica. La estereoquímica del Ejemplo 454 se determina no ambiguamente por medio del conocimiento de la estereoquímica de PREP de proteína de cerdo. En el Ejemplo 454, la configuración S está presente de modo no ambiguo en ambos estereocentros $C_2$5 y C_6 (Figura 3).

Estructura del Ejemplo 454: (5S)–2–(3–cloro–4–fluorobencil)–5–{[(3S)–3–fluoropirrolidin–1–il]carbonil}–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona con la siguiente fórmula:

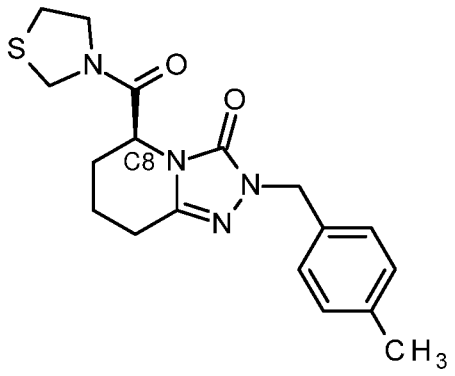


4.8 Determinación absoluta de la estructura del Ejemplo 108 en PREP (porcina)

El complejo de PREP de cerdo con el Ejemplo 108 cristaliza con una molécula en la unidad asimétrica. La estereoquímica del Ejemplo 108 se determina no ambiguamente por medio del conocimiento de la estereoquímica de PREP de proteína de cerdo. En el Ejemplo 108, la configuración S está presente de modo no ambiguo en el estereocentro C_8 (Figura 4).

Estructura del Ejemplo 108: (2–{[(1*S*)–1–(3–clorofenil)–2–fluoroetil]amino}–7–metoxi–1,3–benzoxazol–5–il)[(2*S*,5*S*)–5–(2–hidroxietil)–2–metilmorfolin–4–il]metanona con la siguiente fórmula:

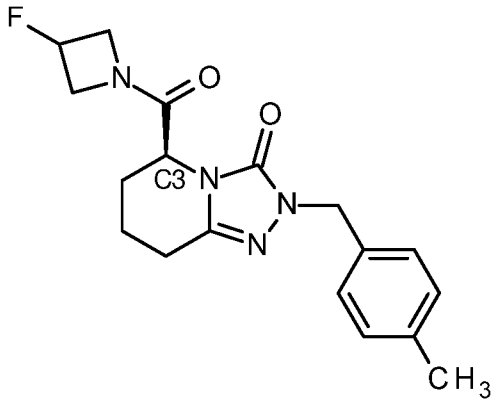
(5S)–2–(4–Metilbencil)–5–(1,3–tiazolidin–3–ilcarbonil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona



4,9 Determinación absoluta de la estructura del Ejemplo 113 en PREP (porcina)

El complejo de PREP de cerdo con el Ejemplo 113 cristaliza con una molécula en la unidad asimétrica. La estereoquímica del Ejemplo 113 se determina no ambiguamente por medio del conocimiento de la estereoquímica de PREP de proteína de cerdo. En el Ejemplo 113, la configuración S está presente de modo no ambiguo en el estereocentro C_3 (Figura 5).

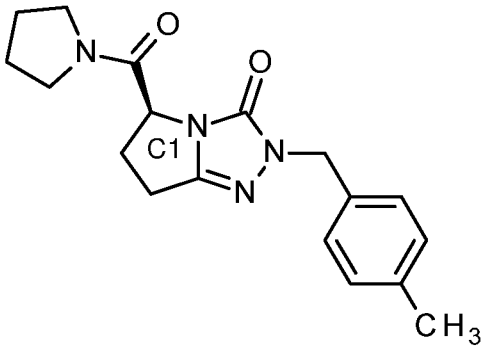
Estructura del Ejemplo 113: (5S)–5–[(3–Fluoroazetidin–1–il)carbonil]–2–(4–metilbencil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona con la siguiente fórmula:



4,10 Determinación absoluta de la estructura del Ejemplo 157 en PREP (porcina)

El complejo de PREP de cerdo con el Ejemplo 157 cristaliza con una molécula en la unidad asimétrica. La estereoquímica del Ejemplo 157 se determina no ambiguamente por medio del conocimiento de la estereoquímica de PREP de proteína de cerdo. En el Ejemplo 157, la configuración S está presente de modo no ambiguo en el estereocentro C_1 (Figura 6).

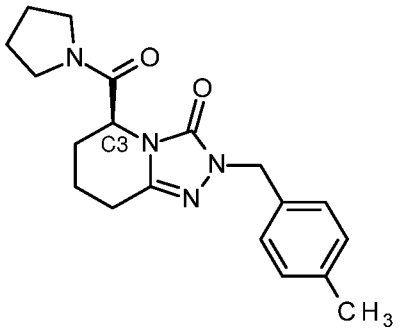
Estructura del Ejemplo 157: (5S)–2–(4–Metilbencil)–5–(pirrolidin–1–ilcarbonil)–2,5,6,7–tetrahidro–3H–pirrolo[2,1–c][1,2,4]triazol–3–ona con la siguiente fórmula:



4,11 Determinación absoluta de la estructura del Ejemplo 26 en PREP (porcina)

El complejo de PREP de cerdo con el Ejemplo 26 cristaliza con una molécula en la unidad asimétrica. La estereoquímica del Ejemplo 26 se determina no ambiguamente por medio del conocimiento de la estereoquímica de PREP de proteína de cerdo. En el Ejemplo 26, la configuración S está presente de modo no ambiguo en el estereocentro C_3 (Figura 7).

Estructura del Ejemplo 26: (5S)–2–(4–Metilbencil)–5–(pirrolidin–1–ilcarbonil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–ona con la siguiente fórmula:



Bibliografía B–4:

Emsley P. et al. (2010) Acta Cryst. D66:486–501

Evans P.R, (2005) Acta Cryst. D62, 72–82

Long et al. F (2008) Acta Crist. D64, 125–132

Murshudo G.N. et al. (1997) Acta Cryst. D53, 240–255

C. Ejemplos de trabajo de composiciones farmacéuticas

Los compuestos de la invención se pueden convertir en preparaciones farmacéuticas de la siguiente manera:

Comprimido:

Composición:

100 mg del compuesto de acuerdo con la invención, 50 mg de lactosa (monohidrato), 50 mg de almidón de maíz (nativo), 10 mg de polivinilpirrolidona (PVP 25) (de BASF, Ludwigshafen, Alemania) y 2 mg de estearato de magnesio.

Peso del comprimido 212 mg. Diámetro 8 mm, radio de curvatura 12 mm.

Producción:

La mezcla de compuesto de la invención, lactosa y almidón se granula con una solución al 5% (p/p) de PVP en agua. Los gránulos se secan y luego se mezclan con el estearato de magnesio durante 5 minutos. Esta mezcla se comprime

usando una prensa de compresión convencional (ver arriba para el formato del comprimido). El valor guía usado para la compresión es una fuerza de compresión de 15 kN.

Suspensión para administración oral:

Composición:

1000 mg del compuesto de la invención, 1000 mg de etanol (96%), 400 mg de Rhodigel® (goma de xantano de FMC, Pennsylvania, Estados Unidos) y 99 g de agua.

10 ml de suspensión oral corresponden a una dosis simple de 100 mg del compuesto de la invención.

Producción:

El Rhodigel se suspende en etanol; el compuesto de la invención se añade a la suspensión. El agua se añade mientras se agitaba. La mezcla se agita durante aproximadamente 6 h hasta que se complete el hinchamiento del Rhodigel.

Solución para administración oral:

Composición:

500 mg del compuesto de la invención, 2,5 g de polisorbato y 97 g de polietilenglicol 400. 20 g de solución oral corresponden a una dosis simple de 100 mg del compuesto de la invención.

Producción:

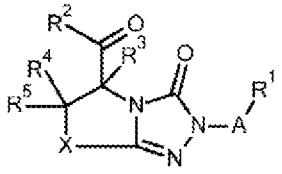
El compuesto de la invención se suspende en la mezcla de polietilenglicol y polisorbato con agitación. El proceso de agitación se continua hasta que el compuesto de acuerdo con la invención se haya disuelto por completo.

Solución i. v.:

El compuesto de acuerdo con la invención se disuelve en una concentración por debajo de la solubilidad de saturación en un solvente fisiológicamente tolerado (por ejemplo, solución salina isotónica, solución al 5% de glucosa y/o solución al 30% de PEG 400). La solución se esteriliza por filtración y se usa para llenar recipientes de inyección estériles y libres de pirógenos.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (I)



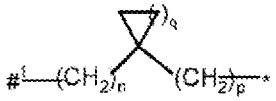
(I),

en la que

A es alquileno (C_1-C_4) o CD_2, donde alquileno (C_1-C_4) puede estar sustituido con hidroxilo y alcoxi (C_1-C_4) y hasta pentasustituido con flúor,

o

es un grupo de la fórmula



en la cual

n es 0 o 1,

p es 0 o 1,

q es 1 o 2,

dónde

#1 marca el enlace al átomo de nitrógeno del anillo 5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-ilo,

* marca el enlace con R^1,

X es -CR^6R^7-, #^{2}-CR^6R^7-CR^8R^9-**, #^{2}-CR^6=CR^8-** o #^{2}-CR^6R^7-CR^8R^9-$CR^{10}R^{11}$-**,

donde #^{2} marca el enlace al átomo de carbono del grupo CR^4R^5-,

donde ** marca el enlace al átomo de carbono del anillo 5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-ilo,

dónde

R^6 es hidrógeno, flúor, alquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4), trifluorometoxi, hidroxilo, mono-(C_1-C_4)-alquilamino o di-alquilamino (C_1-C_4),

en el que alquilo (C_1-C_4) puede estar sustituido por alcoxi (C_1-C_4), hidroxilo, mono-alquilamino (C_1-C_4) o di-alquilamino (C_1-C_4) y hasta pentasustituido por flúor,

R^7 es hidrógeno, flúor o alquilo (C_1-C_4), en el que alquilo (C_1-C_4) puede estar hasta pentasustituido con flúor.

o

R^6 y R^7 junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo carbonilo,

o

R^6 y R^7 junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo de ciclopropilo, anillo de ciclobutilo o anillo de ciclopentilo,

o

R^6 y R^4 junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo de ciclopropilo, anillo de ciclobutilo, o anillo de ciclopentilo,

R^8 es hidrógeno, alquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4), flúor, hidroxilo, mono-alquilamino (C_1-C_4) o di-alquilamino (C_1-C_4),

en el que alquilo (C_1-C_4) puede estar sustituido por alcoxi (C_1-C_4), hidroxilo, mono-alquilamino (C_1-C_4) o di-alquilamino (C_1-C_4) y hasta pentasustituido por flúor,

R^9 es hidrógeno, flúor o alquilo (C_1-C_4),

en el que alquilo (C_1-C_4) puede estar hasta pentasustituido con flúor

o

R^8 y R^9 junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo de ciclopropilo, anillo de ciclobutilo o anillo de ciclopentilo,

o

R^7 y R^9 junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo de ciclopropilo, anillo de ciclobutilo o anillo de ciclopentilo,

R^{10} es hidrógeno, alquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4), flúor, hidroxilo, mono-alquilamino (C_1-C_4) o di-alquilamino (C_1-C_4),

en el que alquilo (C_1-C_4) puede estar sustituido por alcoxi (C_1-C_4), hidroxilo, mono-alquilamino (C_1-C_4) o di-alquilamino (C_1-C_4) y hasta pentasustituido por flúor,

R^{11} es hidrógeno, flúor o alquilo (C_1-C_4), en el que alquilo (C_1-C_4) puede estar hasta pentasustituido por flúor

o

R^{10} y R^{11} junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo de ciclopropilo, anillo de ciclobutilo o anillo de ciclopentilo,

R^1 es fenilo o heteroarilo de 5 a 6 miembros,

donde el fenilo está sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de flúor, cloro, ciano, metilo, etilo, trifluorometilo, metoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, hidroxicarbonilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, metilaminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo, metilsulfanilo, metilsulfonilo, metilsulfonimidoilo, aminosulfonilo o metilsulfinilo,

o

donde el fenilo puede estar fusionado con ciclopentilo, ciclohexilo, heterociclilo de 5 a 6 miembros o heteroarilo de 5 a 6 miembros,

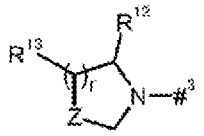
en el que ciclopentilo, ciclohexilo, heterociclilo (C_5-C_6) y heteroarilo de 5 a 6 miembros pueden estar sustituidos por 1 o 2 sustituyentes metilo o etilo,

o

donde el heteroarilo de 5 a 6 miembros puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de flúor, cloro, ciano, metilo, etilo, trifluorometilo, metoxi, etoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, metilaminocarbonilo, terc-butilaminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo, donde heteroarilo de 5 a 6 miembros puede estar fusionado con ciclopentilo, ciclohexilo, heterociclilo de 5 a 6 miembros, fenilo o heteroarilo de 5 a 6 miembros,

donde el heteroarilo de 5 a 6 miembros puede estar sustituido con metilo, etilo, cloro, flúor o metoxi, en el que ciclopentilo, ciclohexilo, heterociclilo de 5 a 6 miembros, fenilo y heteroarilo de 5 a 6 miembros puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes alquilo (C_1-C_4),

R^2 es un grupo de la fórmula



dónde

$\#^3$ marca el enlace al átomo de carbono carbonilo,

r es 0 o 1,

Z es O, NR^{18}, S, SO, SO_2 o $CR^{14A}R^{14B}$,

en el cual

R^{14A} es hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo (C_1-C_4), cicloalquilo (C_3-C_6), trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, hidroxilo, alcoxi (C_1-C_4), cicloalcoxi (C_3-C_5), difluorometoxi, trifluorometoxi o 2,2,2-trifluoroetoxi,

en el que alquilo (C_1-C_4) puede estar sustituido con hidroxilo, amino, mono-alquilamino (C_1-C_4) o di-alquilamino (C_1-C_4),

R^{14B} es hidrógeno, flúor o alquilo (C_1-C_4),

en el que alquilo (C_1-C_4) puede estar hasta pentasustituido con flúor

o

R^{14A} y R^{14B} junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo carbonilo,

R^{18} es hidrógeno o metilo,

R^{12} es hidrógeno, ciano, alquilo (C_1-C_4), acetilo o formilo,

en el que alquilo (C_1-C_4) puede estar sustituido con hidroxilo o hasta pentasustituido con flúor, en el que acetilo puede estar sustituido con hidroxilo o hasta trisustituido con flúor,

R^{13} es hidrógeno, flúor o alquilo (C_1-C_4),

o

R^{12} y R^{13} junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo de ciclopropilo o ciclobutilo, en el que el anillo ciclopropilo o ciclobutilo puede estar hasta disustituido por flúor,

o

R^{13} y R^{14A} junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo de ciclopropilo o ciclobutilo, en el que el anillo ciclopropilo o ciclobutilo puede estar hasta disustituido por flúor,

o

R^{14A} y R^{14B} junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo de ciclopropilo o ciclobutilo,

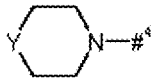
en el que el anillo ciclopropilo o ciclobutilo puede estar hasta disustituido por flúor,

donde R^{13}, R^{14A} y R^{14B} son hidrógeno cuando R^{12} no es hidrógeno,

donde R^{12} es hidrógeno cuando uno de los sustituyentes R^{13}, R^{14A} y R^{14B} no es hidrógeno,

o

es un grupo de la fórmula



dónde

$\#^4$ marca el enlace al átomo de carbono carbonilo,

Y es NR^{15}, $CR^{16A}R^{16B}$, oxígeno o azufre,

en el cual

R^{15} es hidrógeno o metilo,

R^{16A} es hidrógeno o metilo,

R^{16B} es hidrógeno o metilo,

R^3 es hidrógeno o alquilo (C_1-C_4),

R^4 es hidrógeno, alquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4), flúor, hidroxilo, mono-alquilamino (C_1-C_4) o di-alquilamino (C_1-C_4),

en el que alquilo (C_1-C_4) puede estar sustituido por alcoxi (C_1-C_4), hidroxilo, mono-alquilamino (C_1-C_4) o di-alquilamino (C_1-C_4) y hasta pentasustituido por flúor,

R^5 es hidrógeno o alquilo (C_1-C_4), en el que alquilo (C_1-C_4) puede estar hasta pentasustituido con flúor.

o

R^4 y R^5 junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo carbonilo,

o

R^4 y R^5 junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo de ciclopropilo, un anillo de ciclobutilo o anillo ciclopentilo,

y las sales, solvatos y solvatos de las sales de los compuestos de fórmula (I).

2. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, en el que

A es $-CH_2-$,$-CH(CH_3)-$, $-CH_2CH_2-$, $\#^5$-$CH_2CH(CH_3)$-***, $\#^5$-$CH_2C(CH_3)_2$-***, $\#^5$-CH_2CHF-*** o $\#^5$-CH_2CF_2-***,

donde $\#^5$ marca el enlace al átomo de nitrógeno del anillo 5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-ilo,

donde *** marca el enlace con el grupo R^1,

X es - $\#^2$-CR^6R^7-CR^8R^9-**,

donde $\#^2$ marca el enlace al átomo de carbono del grupo CR^4R^5-,

donde ** marca el enlace al átomo de carbono del anillo 5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-ilo,

dónde

R^6 es hidrógeno, flúor, metilo, trifluorometilo o hidroxilo,

R^7 es hidrógeno, flúor o metilo,

o

R^6 y R^7 junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo de ciclopropilo,

R^8 es hidrógeno, flúor, metilo o trifluorometilo,

R^9 es hidrógeno, flúor o metilo,

R^1 es fenilo o heteroarilo de 5 a 6 miembros,

donde el fenilo está sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de flúor, cloro, ciano, metilo, etilo, trifluorometilo, metoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, hidroxicarbonilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, metilaminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo, metilsulfanilo, metilsulfonilo, metilsulfonimidoilo, aminosulfonilo o metilsulfinilo,

o

donde el fenilo puede estar fusionado con ciclopentilo, ciclohexilo, heterociclilo de 5 a 6 miembros o heteroarilo de 5 a 6 miembros,

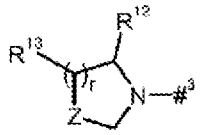
en el que ciclopentilo, ciclohexilo, heterociclilo (C_5-C_6) y heteroarilo de 5 a 6 miembros pueden estar sustituidos por 1 o 2 sustituyentes metilo o etilo,

o

donde el heteroarilo de 5 a 6 miembros puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de flúor, cloro, ciano, metilo, etilo, trifluorometilo, metoxi, etoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, metilaminocarbonilo, terc-butilaminocarbonilo y dimetilaminocarbonilo, donde heteroarilo de 5 a 6 miembros puede estar fusionado con ciclopentilo, ciclohexilo, heterociclilo de 5 a 6 miembros, fenilo o heteroarilo de 5 a 6 miembros,

donde el heteroarilo de 5 a 6 miembros puede estar sustituido con metilo, etilo, cloro, flúor o metoxi, en que ciclopentilo, ciclohexilo, heterociclilo de 5 a 6 miembros, fenilo y heteroarilo de 5 a 6 miembros puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes alquilo (C_1-C_4),

R^2 es un grupo de la fórmula



dónde

$\#^3$ marca el enlace al átomo de carbono carbonilo,

r es 0 o 1,

Z es S o $CR^{14A}R^{14B}$ cuando r es 0,

Z es S, SO, SO_2 o $CR^{14A}R^{14B}$ cuando r es 1, en cada uno de los cuales

R^{14A} es hidrógeno, flúor, metilo, trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, hidroxilo, metoxi, difluorometoxi o trifluorometoxi,

R^{14B} es hidrógeno o flúor, o

R^{14A} y R^{14B} junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo carbonilo,

R^{12} es hidrógeno, ciano, metilo, acetilo o formilo,

en el que el acetilo está sustituido por hidroxilo o hasta trisustituido por flúor,

R^{13} es hidrógeno, flúor o metilo,

o

R^{12} y R^{13} junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo de ciclopropilo,

o

R^{13} y R^{14A} junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo de ciclopropilo, en el que el anillo de ciclopropilo puede estar hasta disustituido por flúor,

o

R^{14A} y R^{14B} junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo de ciclopropilo, en el que el anillo de ciclopropilo puede estar hasta disustituido por flúor,

donde R^{13}, R^{14A} y R^{14B} son hidrógeno cuando R^{12} no es hidrógeno, donde R^{12} es hidrógeno cuando uno de los sustituyentes R^{13}, R^{14A} y R^{14B} no es hidrógeno,

R^3 es hidrógeno,

R^4 es hidrógeno, flúor o metilo,

R^5 es hidrógeno,

y las sales, solvatos y solvatos de las sales de los compuestos de fórmula (I).

3. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 o 2, en el que

A es $-CH_2-$,$-CH(CH_3)-$, $-CH_2CH_2-$, $\#^5-CH_2CH(CH_3)-***$, $\#^5-CH_2C(CH_3)_2-***$, $\#^5-CH_2CHF-***$ o $\#^5-CH_2CF_2-***$,

donde $\#^5$ marca el enlace al átomo de nitrógeno del anillo 5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-ilo,

donde *** marca el enlace con el grupo R^1,

X es $-\#^2-CR^6R^7-CR^8R^9-**$,

donde $\#^2$ marca el enlace al átomo de carbono del grupo CR^4R^5-,

donde ** marca el enlace al átomo de carbono del anillo 5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-ilo,

dónde

R^6 es hidrógeno, flúor, metilo, trifluorometilo o hidroxilo,

R^7 es hidrógeno, flúor o metilo,

o

R^6 y R^7 junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo de ciclopropilo,

R^8 es hidrógeno, flúor, metilo o trifluorometilo,

R^9 es hidrógeno, flúor o metilo,

R^1 es fenilo o heteroarilo de 5 a 6 miembros,

donde el fenilo está sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de flúor, cloro, ciano, metilo, etilo, trifluorometilo, metoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, hidroxicarbonilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, metilaminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo, metilsulfanilo, metilsulfonilo, metilsulfonimidoilo, aminosulfonilo y metilsulfinilo,

o

donde el fenilo puede estar fusionado con ciclopentilo, ciclohexilo, heterociclilo de 5 a 6 miembros o heteroarilo de 5 a 6 miembros,

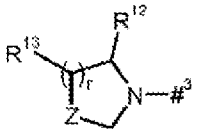
en el que ciclopentilo, ciclohexilo, heterociclilo (C_5-C_6) y heteroarilo de 5 a 6 miembros pueden estar sustituidos por 1 o 2 sustituyentes metilo o etilo,

o

donde el heteroarilo de 5 a 6 miembros puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de flúor, cloro, ciano, metilo, etilo, trifluorometilo, metoxi, etoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, metilaminocarbonilo, terc-butilaminocarbonilo y dimetilaminocarbonilo, donde heteroarilo de 5 a 6 miembros puede estar fusionado con ciclopentilo, ciclohexilo, heterociclilo de 5 a 6 miembros, fenilo o heteroarilo de 5 a 6 miembros,

donde el heteroarilo de 5 a 6 miembros puede estar sustituido con metilo, etilo, cloro, flúor o metoxi, en el que ciclopentilo, ciclohexilo, heterociclilo de 5 a 6 miembros, fenilo y heteroarilo de 5 a 6 miembros puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes alquilo (C_1-C_4),

R^2 es un grupo de la fórmula



dónde

#3 marca el enlace al átomo de carbono carbonilo, r es 0 o 1,

Z es S o $CR^{14A}R^{14B}$ cuando r es 0,

Zis S, SO, SO2 o $CR^{14A}R^{14B}$ cuando r es 1,

en cada uno de los cuales

R^{14A} es hidrógeno, flúor, metilo, trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, hidroxilo, metoxi, difluorometoxi o trifluorometoxi,

R^{14B} es hidrógeno o flúor,

o

R^{14A} y R^{14B} junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo carbonilo,

R^{12} es hidrógeno, ciano, metilo, acetilo o formilo,

en el que el acetilo está sustituido por hidroxilo o hasta trisustituido por flúor,

R^{13} es hidrógeno, flúor o metilo,

o

R^{12} y R^{13} junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo de ciclopropilo,

o

R^{13} y R^{14A} junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo de ciclopropilo,

en el que el anillo de ciclopropilo puede estar hasta disustituido por flúor,

o

R^{14A} y R^{14B} junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo de ciclopropilo,

en el que el anillo de ciclopropilo puede estar hasta disustituido por flúor,

donde R^{13}, R^{14A} y R^{14B} son hidrógeno cuando R^{12} no es hidrógeno,

donde R^{12} es hidrógeno cuando uno de los sustituyentes R^{13}, R^{14A} y R^{14B} no es hidrógeno,

R^3 es hidrógeno,

R^4 es hidrógeno, flúor o metilo,

R^5 es hidrógeno,

y las sales, solvatos y solvatos de las sales de los compuestos de fórmula (I).

4. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 o 2, en el que

A es $-CH_2-$,$-CH(CH_3)-$, $-CH_2CH_2-$, $\#^5-CH_2CH(CH_3)-***$, $\#^5-CH_2C(CH_3)_2-***$, $\#^5-CH_2CHF-***$ o $\#^5-CH_2CF_2-***$,

donde $\#^5$ marca el enlace al átomo de nitrógeno del anillo 5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-ilo,

donde *** marca el enlace con el grupo R^1,

X es - $\#^2-CR^6R^7-CR^8R^9-**$,

donde $\#^2$ marca el enlace al átomo de carbono del grupo CR^4R^5-,

donde ** marca el enlace al átomo de carbono del anillo 5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-ilo,

dónde

R^6 es hidrógeno, flúor, metilo, trifluorometilo o hidroxilo,

R^7 es hidrógeno, flúor o metilo,

o

R^6 y R^7 junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo de ciclopropilo,

R^8 es hidrógeno, flúor, metilo o trifluorometilo,

R^9 es hidrógeno, flúor o metilo,

R^1 es fenilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, tiofenilo, oxazolilo, oxadiazolilo o piridilo,

donde el fenilo está sustituido de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de flúor, cloro, ciano, metilo, etilo, trifluorometilo, metoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, hidroxicarbonilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, metilaminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo, metilsulfanilo, metilsulfonilo, metilsulfonimidoilo, aminosulfonilo y metilsulfinilo,

o

donde el fenilo puede estar fusionado con ciclopentilo, ciclohexilo, pirazolilo o piridilo,

en el que ciclopentilo, ciclohexilo, pirazolilo o piridilo pueden estar sustituidos con 1 o 2 sustituyentes metilo o etilo,

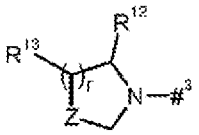
o

donde pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, tiofenilo, oxazolilo, oxadiazolilo o piridilo pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de flúor, cloro, ciano, metilo, etilo, trifluorometilo, metoxi, etoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, metilaminocarbonilo, terc-butilaminocarbonilo y dimetilaminocarbonilo, donde pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, tiofenilo, oxazolilo, oxadiazolilo o piridilo pueden estar fusionados con ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo o piridilo,

en el que el piridilo puede estar sustituido por metilo, etilo, cloro, flúor o metoxi,

en el que ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo y piridilo pueden estar sustituidos con 1 o 2 sustituyentes alquilo (C_1-C_4),

R^2 es un grupo de la fórmula



dónde

$\#^3$ marca el enlace al átomo de carbono carbonilo,

r es 0 o 1,

Z es S o $CR^{14A}R^{14B}$ cuando r es 0,

Z es S, SO, SO_2 o $CR^{14A}R^{14B}$ cuando r es 1, en cada uno de los cuales

R^{14A} es hidrógeno, flúor, metilo, trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, hidroxilo, metoxi, difluorometoxi o trifluorometoxi,

R^{14B} es hidrógeno o flúor,

o

R^{14A} y R^{14B} junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo carbonilo,

R^{12} es hidrógeno, ciano, metilo, acetilo o formilo,

en el que el acetilo está sustituido por hidroxilo o hasta trisustituido por flúor,

R^{13} es hidrógeno, flúor o metilo,

o

R^{12} y R^{13} junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo de ciclopropilo,

o

R^{13} y R^{14A} junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo de ciclopropilo,

en el que el anillo de ciclopropilo puede estar hasta disustituido por flúor,

o

R^{14A} y R^{14B} junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo de ciclopropilo,

en el que el anillo de ciclopropilo puede estar hasta disustituido por flúor,

donde R^{13}, R^{14A} y R^{14B} son hidrógeno cuando R^{12} no es hidrógeno,

donde R^{12} es hidrógeno cuando uno de los sustituyentes R^{13}, R^{14A} y R^{14B} no es hidrógeno,

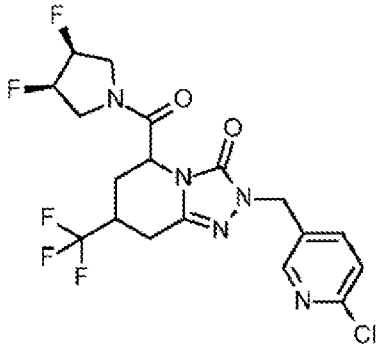
R^3 es hidrógeno,

R^4 es hidrógeno, flúor o metilo,

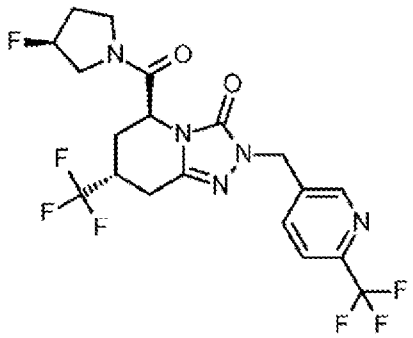
R^5 es hidrógeno,

y las sales, solvatos y solvatos de las sales de los compuestos de fórmula (I).

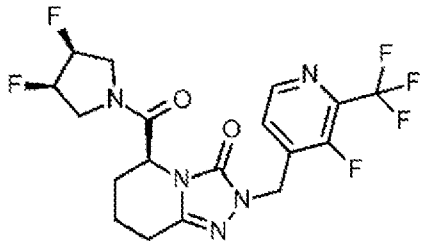
5. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, que tiene el nombre sistemático (5RS,7RS)-2-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-5-{[(3R,4S)-3,4-difluoropirrolidin-1-il]carbonil}-7-(trifluoro-etil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]-piridin-3(2H)-ona y de la fórmula estructural



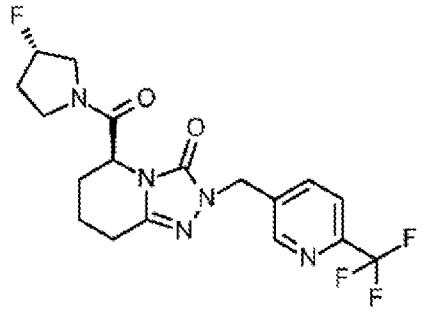
6. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, que tiene el nombre sistemático (5S,7R)-5-{[(3S)-3-fluoropirrolidin-1-il]carbonil}-7-(trifluoro-metil)-2-{[6-(trifluormetil)piridin-3-il]-metil}-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]-piridin-3(2H)-ona y de la fórmula estructural



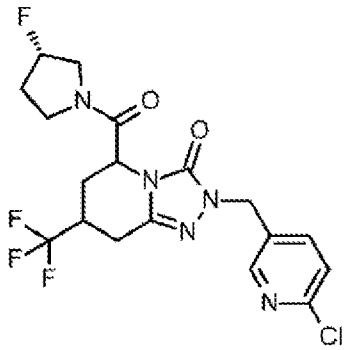
7. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, que tiene el nombre sistemático (5S)-5-{[(3R,4S)-3,4-difluoropirrolidin-1-il]carbonil}-2-{[3-fluoro-2-(trifluorometil)piridin-4-il]metil}-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona y de la fórmula estructural



8. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, que tiene el nombre sistemático (5S)-5-{[(3S)-3-fluoropirrolidin-1-il]carbonil}-2-{[6-(trifluorometil)piridin-3-il]metil}-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona y de fórmula estructural

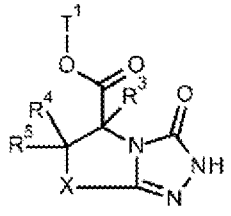


9. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 que tiene el nombre sistemático (5RS,7RS)-2-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-5-{[(3S)-3-fluoro-pirrolidin-1-il]carbonil}-7-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona y de la fórmula estructural



10. Proceso para preparar un compuesto como se define en las Reivindicaciones 1 a 5, **caracterizado porque** ya sea

[A] un compuesto de fórmula (II)



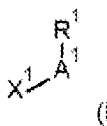
(II),

en el que R^3, R^4, R^5 y X tienen cada uno las definiciones dadas en la reivindicación 1,

y

T^1 es alquilo (C_1-C_4) o bencilo,

se hace reaccionar en un disolvente inerte en presencia de una base adecuada con un compuesto de fórmula (III)



(III),

en la que

A^1 es -CH_2-,-$CH(CH_3)$-, -CH_2CH_2-, #^{5}-$CH_2CH(CH_3)$-***, #^{5}-$CH_2C(CH_3)_2$-***, #^{5}-CH_2CHF-*** o #^{5}-CH_2CF_2-***,

donde #5 marca el enlace con X1,

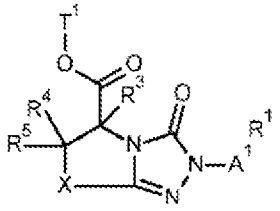
donde *** marca el enlace con el grupo R^1,

R^1 tiene las definiciones dadas en la reivindicación 1,

y

X^1 es un grupo saliente adecuado, especialmente cloro, bromo, yodo, mesilato {(metilsulfonil)oxi}, triflato {[(trifluorometil)sulfonil]oxi}, nonaflato {[(nonafluorobutil)sulfonil]-oxi}, nosilato {[(4-nitrofenil)sulfonil]oxi} o tosilato {[(4-metilfenil)sulfonil]oxi},

para dar un compuesto de fórmula (IV)



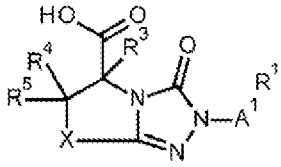
(IV),

en el que A^1, R^1, R^3, R^4, R^5 y X tienen cada uno las definiciones dadas en la reivindicación 1

y

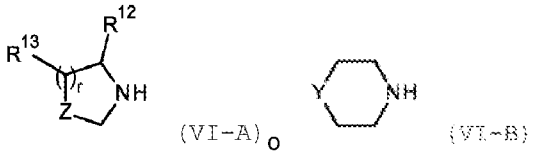
T^1 es alquilo (C_1-C_4) o bencilo,

luego estos últimos se convierten eliminando el grupo "T^1" en un disolvente inerte en presencia de una base adecuada o ácido a un compuesto de fórmula (V)



(V),

en el que A^1, R^1, R^3, R^4, R^5 y X tienen cada uno las definiciones dadas en la reivindicación 1, y luego este último se hace reaccionar en un disolvente inerte en condiciones de acoplamiento de amida con una amina de fórmula (VI-A) o (VI-B)

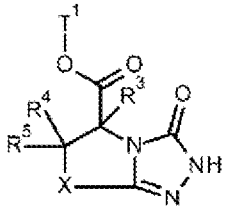


(VI-A) o (VI-B)

en el que Y, Z, R^{12} y R^{13} tienen cada uno las definiciones dadas en la reivindicación 1,

y luego cualquier grupo protector presente se separa mediante métodos conocidos por los expertos en la técnica, y los compuestos resultantes de fórmula (I) se convierten opcionalmente con los (i) disolventes y/o (ii) ácidos apropiados o bases a los solvatos, sales y/o solvatos de sus sales, o

[B] un compuesto de fórmula (VII)



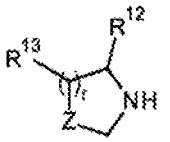
(II),

en el que A^1, R^1, R^3, R^4, R^5 y X tienen cada uno las definiciones dadas en la reivindicación 1,

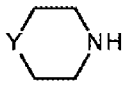
y

T^1 es alquilo (C_1-C_4) o bencilo,

se hace reaccionar en un disolvente inerte en presencia de una base adecuada con una amina de fórmula (VI-A) o (VI-B)



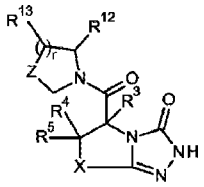
(VI-A) o



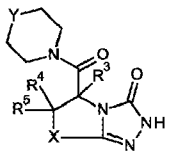
(VI-B)

en el que r, Y, Z, R^{12} y R^{13} tienen cada uno las definiciones dadas en la reivindicación 1,

para dar un compuesto de fórmula (XXIII-A) o (XXIII-B)



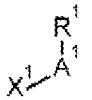
(XXIII-A) o



(XXIII-B)

en el que r, R^3, R^4, R^5, R^{12}, R^{13}, X, Y y Z tienen cada uno las definiciones dadas en la reivindicación 1,

este último se hace reaccionar en un disolvente inerte en presencia de una base adecuada con un compuesto de fórmula (III)



(III),

en la que

A^1 es -CH_2-,-$CH(CH_3)$-, -CH_2CH_2-, #^{5}-$CH_2CH(CH_3)$-***, #^{5}-$CH_2C(CH_3)_2$-***, #^{5}-CH_2CHF-*** o #^{5}-CH_2CF_2-***,

donde #^{5} marca el enlace con X^1,

donde *** marca el enlace con el grupo R^1,

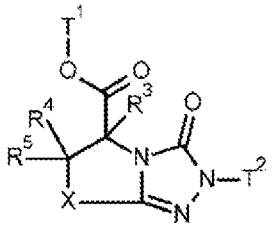
R^1 tiene las definiciones dadas en la reivindicación 1,

y

X^1 es un grupo saliente adecuado, especialmente cloro, bromo, yodo, mesilato {(metilsulfonil)oxi}, triflato {[(trifluorometil)sulfonil]oxi}, nonaflato {[(nonafluorobutil)sulfonil]-oxi}, nosilato {[(4-nitrofenil)-sulfonil]oxi} o tosilato {[(4-metilfenil)sulfonil]oxi},

y luego cualquier grupo protector presente se separa mediante métodos conocidos por los expertos en la técnica, y los compuestos resultantes de fórmula (I) se convierten opcionalmente con los (i) disolventes y/o (ii) ácidos apropiados o bases a los solvatos, sales y/o solvatos de sus sales, o

[C] un compuesto de fórmula (VII)



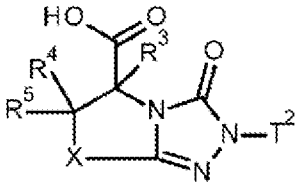
(VII),

en el que R^3, R^4, R^5 y X tienen cada uno las definiciones dadas en la reivindicación 1 y

T^1 es alquilo (C_1-C_4) o bencilo,

T^2 es 4-metoxibencilo, bencilo, alilo, β-(trimetilsilil)etoximetilo (SEM), metoximetilo (MOM) o benciloximetilo,

se convierte por hidrólisis del grupo éster en un disolvente inerte en presencia de una base o ácido adecuado a un compuesto de fórmula (VIII)



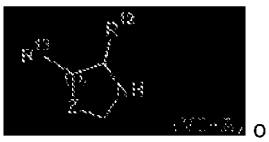
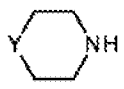
(VIII),

en el que R^3, R^4, R^5 y X tienen cada uno las definiciones dadas en la reivindicación 1

y

T^2 es 4-metoxibencilo, bencilo, alilo, β-(trimetilsilil)etoximetilo (SEM), metoximetilo (MOM) o benciloximetilo,

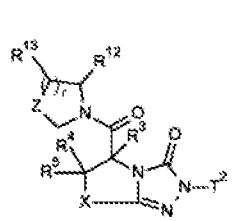
luego este último se hace reaccionar en un disolvente inerte en condiciones de acoplamiento de amida con una amina de fórmula (VI-A)

 o 

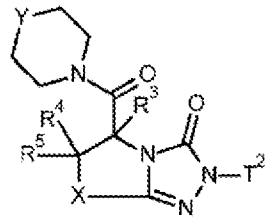
(VI-B)

en el que r, Y, Z, R^{12} y R^{13} tienen cada uno las definiciones dadas en la reivindicación 1,

para dar un compuesto de fórmula (IX-A) o (IX-B)

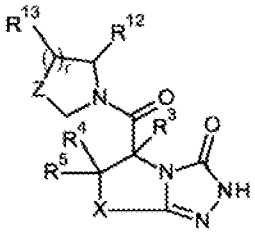


(IX-A) o

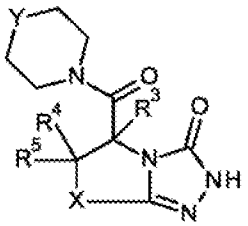


(IX-B),

en la que r, R^3, R^4, R^5, R^{12}, R^{13}, T^2, X, Y y Z tienen cada uno las definiciones dadas en la reivindicación 1, el grupo protector "T^{2}" se elimina en un disolvente inerte en presencia de una base adecuada o ácido u opcionalmente en presencia de un catalizador de paladio adecuado y el compuesto resultante de fórmula (X-A) o (X-B)



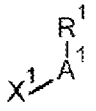
(X-A) o



(X-B)

en el que r, R^3, R^4, R^5, R^{12}, R^{13}, X, Y y Z tienen cada uno las definiciones dadas en la reivindicación 1,

se hace reaccionar en un disolvente inerte en presencia de una base adecuada con un compuesto de fórmula (III)



(III),

en la que

A^1 es $-CH_2-$,$-CH(CH_3)-$, $-CH_2CH_2-$, $\#^5-CH_2CH(CH_3)-***$, $\#^5-CH_2C(CH_3)_2-***$, $\#^5-CH_2CHF-***$ o $\#^5-CH_2CF_2-***$,

donde $\#^5$ marca el enlace con X^1,

donde *** marca el enlace con el grupo R^1,

R^1 tiene las definiciones dadas en la reivindicación 1,

y

X^1 es un grupo saliente adecuado, especialmente cloro, bromo, yodo, mesilato {(metilsulfonil)oxi}, triflato {[(trifluorometil)sulfonil]oxi}, nonaflato {[(nonafluorobutil)sulfonil]-oxi}, nosilato {[(4-nitrofenil)sulfonil]oxi} o tosilato {[(4-metilfenil)sulfonil]oxi},

y luego cualquier grupo protector presente se separa mediante métodos conocidos por los expertos en la técnica, y los compuestos resultantes de fórmula (I) se convierten opcionalmente con los (i) disolventes y/o (ii) ácidos apropiados o bases a los solvatos, sales y/o solvatos de sus sales.

11. Compuesto según se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades.

12. Compuesto como se define en las Reivindicaciones 1 a 9 para uso en un método para el tratamiento y/o profilaxis de trastornos de inflamación pulmonar, particularmente de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), de enfisema pulmonar, de bronquitis crónica, de bronquiectasias, de enfermedades pulmonares. hipertensión en la EPOC (PH-EPOC), de exacerbación aguda en la EPOC, de fibrosis quística (mucoviscidosis, FQ), de asma y fibrosis pulmonar idiopática (FPI), de síndrome de bronquiolitis obliterante (BOS), de arteriosclerosis, de miocarditis y de trastornos inflamatorios de la piel y los ojos o trastornos inflamatorios de los órganos internos.

13. Compuesto de fórmula (I) según se define en las reivindicaciones 1 a 9 para la producción de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de trastornos inflamatorios pulmonares, particularmente de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), de enfisema pulmonar, de bronquitis crónica, de bronquiectasias, de hipertensión pulmonar en la EPOC (PH-EPOC), de exacerbación aguda en la EPOC, de fibrosis quística (mucoviscidosis, FQ), de asma y fibrosis pulmonar idiopática (FPI), de síndrome de bronquiolitis obliterante (BOS), de arteriosclerosis, de miocarditis y de trastornos inflamatorios de la piel y los ojos o trastornos inflamatorios de los órganos internos.

14. Medicamento que comprende un compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 en combinación con uno o más excipientes farmacéuticamente adecuados, inertes y no tóxicos.

15. Medicamento que comprende un compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 en combinación con uno o más ingredientes activos seleccionados del grupo de inhibidores de PDE 5, activadores de sGC, estimuladores de sGC, análogos de prostaciclina, agonistas del receptor IP, antagonistas de endotelina, compuestos que inhiben la cascada de transducción de señales y pirfenidona.

16. Medicamento según la reivindicación 14 o 15 para el tratamiento y/o profilaxis de trastornos de inflamación pulmonar, particularmente de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), de enfisema pulmonar, de bronquitis crónica, de bronquiectasias, de hipertensión pulmonar en EPOC (PH- EPOC), de exacerbación aguda de la EPOC, de fibrosis quística (mucoviscidosis, FQ), de asma y fibrosis pulmonar idiopática (FPI), de síndrome de bronquiolitis obliterante (BOS), de arteriosclerosis, de miocarditis y de trastornos inflamatorios de la piel y los ojos. o trastornos inflamatorios de los órganos internos.

Figura 1: Ejemplo 237 en un complejo con PREP (Porcina



Figura 2: Ejemplo 358 en un complejo con PREP (Porcina

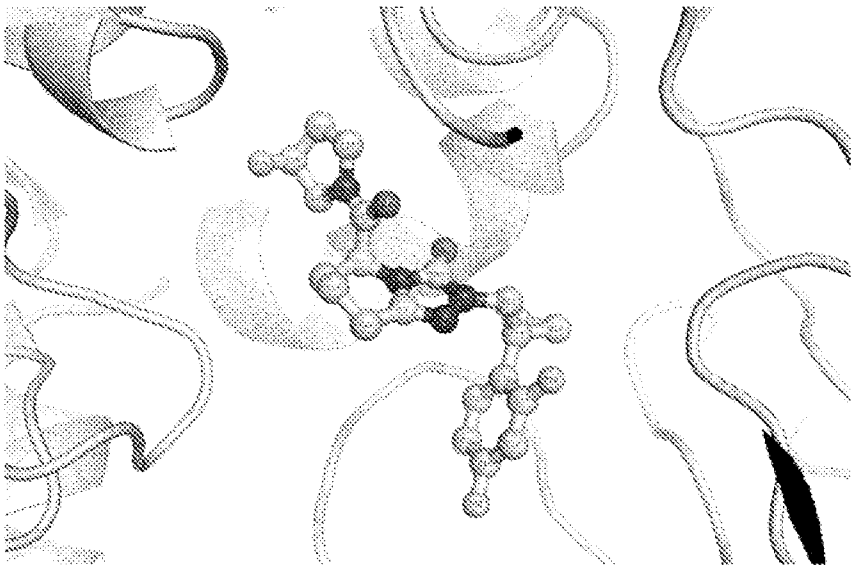


Figura 3: Ejemplo 454 en un complejo con PREP (Porcina

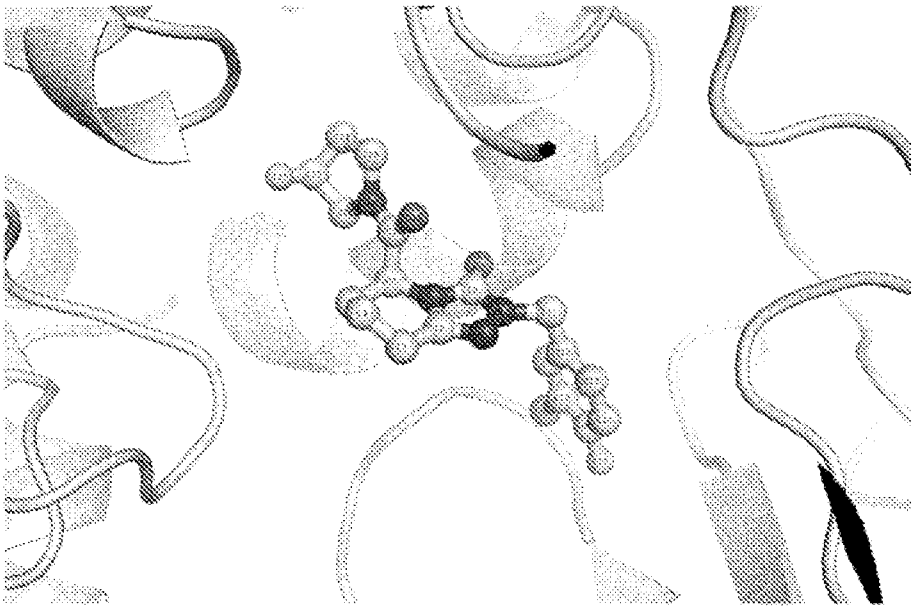


Figura 4: Ejemplo 108 en un complejo con PREP (Porcina



Figura 5: Ejemplo 113 en un complejo con PREP (Porcina

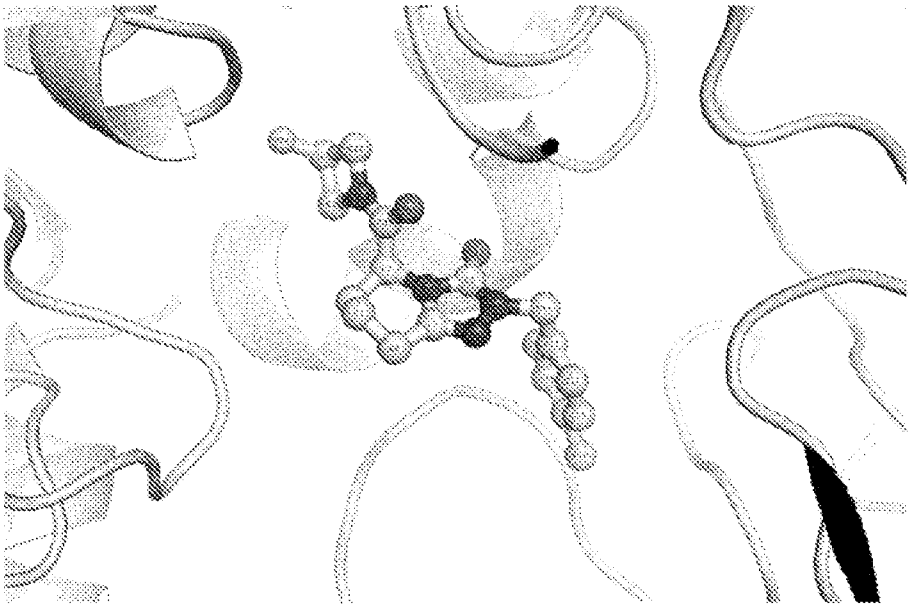


Figura 6: Ejemplo 157 en un complejo con PREP (Porcina



Figura 7: Ejemplo 26 en un complejo con PREP (Porcina

