

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 433 225**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.01.2010** **E 10703532 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.07.2013** **EP 2384327**

54 Título: **Compuesto con anillos condensados y uso del mismo**

30 Prioridad:

30.01.2009 JP 2009020720

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

10.12.2013

73 Titular/es:

TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED
(100.0%)

1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka-shi
Osaka 541-0045 , JP

72 Inventor/es:

MAEKAWA, TSUYOSHI y
IGAWA, HIDEYUKI

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 433 225 T3

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

Compuesto con anillos condensados y uso del mismo

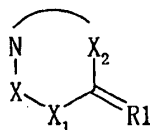
Campo técnico de la invención

La presente invención se refiere a un compuesto con anillos condensados novedoso que tiene propiedades superiores como medicamento, un método de producción del mismo y un uso del mismo. Más particularmente, la presente invención se refiere a un compuesto heterocíclico condensado que tiene una estructura particular, una actividad farmacológica superior tal como una actividad antagonista del receptor de angiotensina II, una actividad agonista del receptor γ activado por el proliferador de peroxisoma y similares, y propiedades superiores tales como cristalinidad, estabilidad y similares, que es útil como un agente para la profilaxis o el tratamiento de enfermedades circulatorias tales como hipertensión, enfermedades cardíacas (hipertrofia cardíaca, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, etc.), arterioesclerosis, enfermedades renales (nefropatía diabética, glomerulonefritis crónica, etc.), enfermedades oftálmicas, enfermedades del hígado, apoplejía cerebral y similares y/o enfermedades metabólicas tales como hiperlipidemia, obesidad, diabetes y similares, una sal del mismo, un método de producción del mismo, y un uso del mismo y similares.

Antecedentes de la invención

Hasta la fecha, se han notificado compuestos que tienen una actividad antagonista del receptor de angiotensina II y una actividad agonista del receptor γ activado por el proliferador de peroxisoma, por ejemplo, en los documentos WO2008/062905, WO2008/143262 y similares.

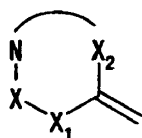
El documento WO 2008/062905 describe un compuesto de la siguiente fórmula



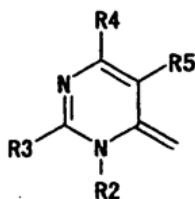
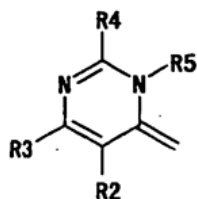
(I)

en donde R1 es (1) un grupo oxo; (2) un grupo tioxo; (3) un grupo representado por la fórmula: =N-R; R es

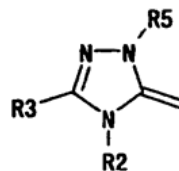
(i) un grupo alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido o similar; un grupo representado por la fórmula:



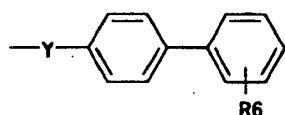
es



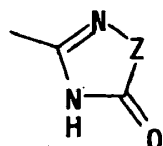
o



en donde R2 es un grupo representado por la fórmula:



en donde R6 es un grupo representado por la fórmula:



en donde Z es O o S(O)_n (n es un entero de 0 a 2), e Y es un grupo alquileo C₁-C₄ opcionalmente sustituido o similar;

cada uno de R3 y R4 es independientemente

(1) un hidrógeno,

(2) un grupo alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido o similar, y

R5 es

(1) un hidrógeno,

(2) un grupo alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido,

(3) un grupo alqueno C₂-C₆ opcionalmente sustituido,

(4) un grupo cíclico opcionalmente sustituido,

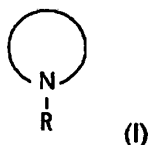
(5) un grupo representado por la fórmula: -CO-R8

en donde R8 es un grupo alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido o un grupo cíclico opcionalmente sustituido, o

(6) un grupo representado por la fórmula: -O-R8'

en donde R8' es un grupo alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido o un grupo cíclico opcionalmente sustituido, o una sal del mismo.

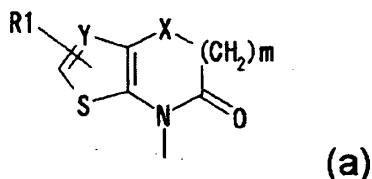
El documento WO2008/143262 describe un compuesto representado por la fórmula (I):



en donde un grupo representado por la fórmula:



es un grupo representado por la fórmula (a):



en donde,

R1 es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo (C₁-C₆) que tiene, opcionalmente, un sustituyente o sustituyentes o similar;

X es un grupo representado por la fórmula: CO-X1, S(O)_n-X1 o (R2)C=C(R3) en donde X1 es un grupo representado por la fórmula:

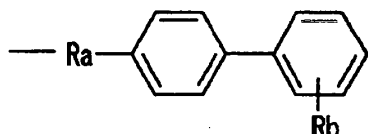
N(R4) o (R5)C(R6) en donde cada uno de R4 y R5 es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo (C₁-C₆) que tiene, opcionalmente, un sustituyente o sustituyentes, o un grupo cíclico que tiene, opcionalmente, un sustituyente o sustituyentes, y R6 es un grupo alquilo (C₁-C₆) que tiene, opcionalmente, un sustituyente o sustituyentes, R2 es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo (C₁-C₆) que tiene, opcionalmente, un sustituyente o sustituyentes o similar, R3 es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo (C₁-C₆) que tiene, opcionalmente, un sustituyente o sustituyentes, o un grupo cíclico que tiene, opcionalmente, un sustituyente o sustituyentes, y n es 1 o 2;

Y es un átomo de nitrógeno o un grupo representado por la fórmula: C(R7) en donde R7 es un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo (C₁-C₆) que tiene, opcionalmente, un sustituyente o sustituyentes; y

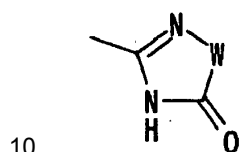
m es 0 o 1, a condición de que

- 5 cuando m sea 1, R3 o R4 esté opcionalmente unido con un átomo de carbono, que sea adyacente al átomo de nitrógeno o un átomo de carbono unido con el mismo, para formar un anillo,

R es un grupo representado por la fórmula:



en donde, Ra es un grupo alquileo (C₁-C₆) que tiene, opcionalmente, un sustituyente o sustituyentes o similar; Rb es un grupo representado por la fórmula:

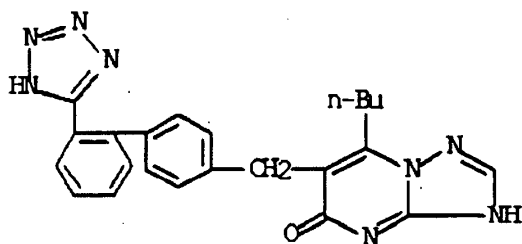


en donde W es un átomo de oxígeno o un átomo de azufre, que tiene, opcionalmente, un sustituyente o sustituyentes, en donde el grupo bifenilo tiene además, opcionalmente, un sustituyente o sustituyentes, o una sal del mismo y similares.

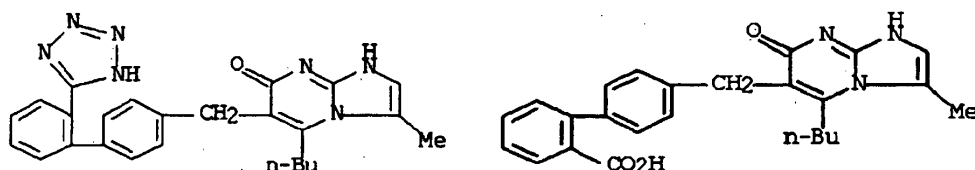
- 15 Además, el documento US2004/127443 describe un método para tratar o evitar un trastorno inflamatorio o metabólico en un mamífero mediante la administración, al mamífero que lo necesite, de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto suficiente para (a) activar, al menos en parte, receptores activados por el proliferador de peroxisoma (PPAR) y (b) inhibir, antagonizar o bloquear, al menos en parte, una actividad de receptores de tipo 1 de angiotensina II.

- 20 El documento WO1995/26724 describe un método de mejora de la resistencia a la insulina usando un antagonista del receptor de angiotensina II y un método de mejora de la sensibilidad a la insulina que acompaña a un tratamiento de hipertensión.

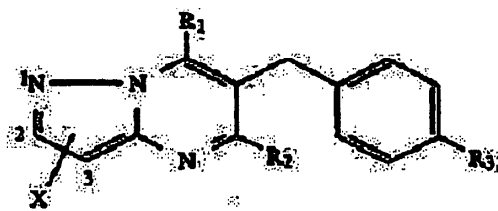
- 25 Los documentos WO2007/053406, WO2007/051007, WO2007/013078, WO2006/000564, WO2005/288272, WO2005/020984, WO2004/053903, WO1996/40258, WO1996/40257, WO1996/40256, WO1996/40255, WO2009/137465, WO2009/118292, WO2009/039069, US2009/0012052 y WO2008/060899 describen el compuesto de la siguiente fórmula y que el compuesto tiene una actividad antagonista de angiotensina II y una actividad hipotensora y es útil como agente terapéutico para una enfermedad circulatoria tal como hipertensión, enfermedades cardíacas, apoplejía cerebral y similares.



- 30 El documento WO1994/1706 describe unos compuestos representados por las siguientes fórmulas, y que los compuestos tienen una actividad antagonista de angiotensina II y una actividad hipotensora y son útiles como agentes terapéuticos para una enfermedad circulatoria tal como hipertensión, enfermedades cardíacas, apoplejía cerebral y similares.



El documento US 5389632 describe un compuesto representado por la siguiente fórmula



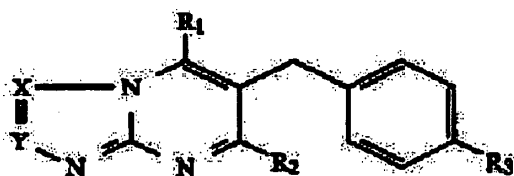
en donde uno de R^1 y R^2 es alquilo C_{1-6} , $-(CH_2)_pOR$ (p es un entero de 1 a 6, y R es alquilo C_{1-6} o bencilo) y el otro de R^1 y R^2 es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, alquilo C_{1-6} , OR^4 , SR^4 , NR^5R^6 o $NH(CH_2)_n-NR^5R^6$ (en donde R^4 es un átomo de hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , $(CH_2)_m-COOR'$ o $(CH_2)_m-O-R'$ (en donde m es un entero de 1 a 4, y R' es un átomo de hidrógeno o alquilo C_{1-6}), R^5 y R^6 son los mismos o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno, alquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-7} , o R^5 y R^6 forman, junto con el átomo de nitrógeno unido con ambos, un heteroanillo seleccionado de morfolina, pirrolidina y piperidina, y n es un entero de 1 a 4), X en la posición 2 o la posición 3 de pirazolo[1,5-a]pirimidina es un átomo de hidrógeno, alquilo C_{1-6} , hidroxilo o $COOR'$ (R' es como se ha definido en lo que antecede), y R^3 es la fórmula



en donde Z es CH o un átomo de nitrógeno, Z' es un átomo de azufre o un átomo de oxígeno, R^{11} es un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno, y R^{12} es tetrazolilo, CN , $COOH$ o $CONH_2$,

o una sal del mismo, y describe que el compuesto tiene una actividad antagonista de angiotensina II y una actividad hipotensora, y es útil como agente terapéutico para enfermedades circulatorias tales como hipertensión, enfermedades cardíacas, apoplejía cerebral y similares.

El documento US 5387747 describe un compuesto representado por la siguiente fórmula



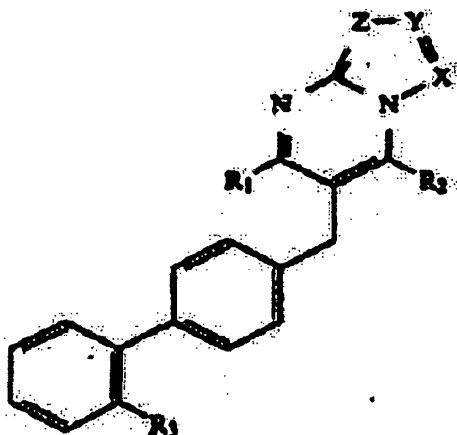
en donde uno de R^1 y R^2 es alquilo C_{1-6} , $-(CH_2)_pOR$ o $-(CH_2)_pOH$ (p es un entero de 1 a 6, y R es alquilo C_{1-6} o bencilo) y el otro de R^1 y R^2 es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, alquilo C_{1-6} , N_3 , OR^4 , SR^4 , NR^5R^6 o $NH(CH_2)_n-NR^5R^6$ (en donde R^4 es un átomo de hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , $(CH_2)_m-COOR'$ o $(CH_2)_m-O-R'$ (en donde m es un entero de 1 a 4, y R' es un átomo de hidrógeno o alquilo C_{1-6}), R^5 y R^6 son los mismos o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno, alquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-7} , o R^5 y R^6 forman, junto con el átomo de nitrógeno unido con el mismo, un heteroanillo seleccionado de morfolina, pirrolidina y piperidina, y n es un entero de 1 a 4), X e Y son los mismos o diferentes y cuando uno de ellos es un átomo de nitrógeno, el otro es $C-R^7$ (en donde R^7 es un átomo de hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , $(CH_2)_nOH$ (en donde n es un entero de 0 a 4), SR' (R' es como se ha definido en lo que antecede), NR^5R^6 (R^5 y R^6 son los mismos o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno, alquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-7})), y R^3 es la fórmula



en donde Z es CH o un átomo de nitrógeno, Z' es un átomo de azufre o un átomo de oxígeno, R^{11} es un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno, y R^{12} es tetrazolilo, CN , $COOH$ o $CONH_2$,

o una sal del mismo, y describe que el compuesto tiene una actividad antagonista de angiotensina II y una actividad hipotensora, y es útil como agente terapéutico para enfermedades circulatorias tales como hipertensión, enfermedades cardíacas, apoplejía cerebral y similares.

El documento US 5231094 describe un compuesto representado por la fórmula



en donde uno de R^1 y R^2 es alquilo C_{1-6} y el otro es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, OR^4 , SR^4 , NR^5R^6 o $NR^4(CH_2)_n-NR^5R^6$ (en donde R^4 es un átomo de hidrógeno, alquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-7} , R^5 y R^6 son los mismos o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno, alquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-7} , o R^5 y R^6 forman, junto con el átomo de nitrógeno unido con ambos, un heteroanillo seleccionado de morfolina, pirrolidina, piperazina, piperidina e imidazolidina, y n es un entero de 1 a 4, dos de X , Y y Z son átomos de nitrógeno, y el otro es $C-R^7$ (en donde R^7 es un átomo de hidrógeno o alquilo C_{1-6}), y R^3 es tetrazolilo,

o una sal del mismo, y describe que el compuesto tiene una actividad antagonista de angiotensina II y una actividad hipotensora, y es útil como un agente terapéutico para enfermedades circulatorias tales como hipertensión, enfermedades cardíacas, apoplejía cerebral y similares.

Problemas a solucionar por la invención

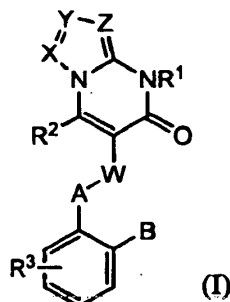
Un objeto de la presente invención es la provisión de un compuesto novedoso superior como medicamento para la profilaxis o el tratamiento y similares de enfermedades circulatorias tales como hipertensión y similares y/o enfermedades metabólicas tales como diabetes y similares, y similares.

Medios de solución de los problemas

Los inventores de la presente invención han llevado a cabo estudios intensivos, en un intento de proporcionar un nuevo compuesto que muestre tanto una actividad farmacológica superior como unas propiedades físico-químicas superiores, con el fin de proporcionar un medicamento útil como un agente para la profilaxis o el tratamiento de enfermedades circulatorias tales como hipertensión y similares y/o enfermedades metabólicas tales como diabetes y similares, y similares, y han descubierto que el compuesto con anillos condensados novedoso representado por la siguiente fórmula (I) tiene una actividad antagonista del receptor de angiotensina II y una actividad agonista del receptor activado por el proliferador de peroxisoma (PPAR) γ (incluyendo una actividad agonista parcial), y es útil como un agente para la profilaxis o el tratamiento de enfermedades circulatorias tales como hipertensión, enfermedades cardíacas (hipertrofia cardíaca, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, etc.), arterioesclerosis, enfermedades renales (nefropatía diabética, glomerulonefritis crónica, etc.), enfermedades oftálmicas, enfermedades del hígado, apoplejía cerebral y similares y/o enfermedades metabólicas tales como hiperlipidemia, obesidad, diabetes y similares, lo que dio como resultado la compleción de la presente invención.

Por consiguiente, la presente invención se refiere a

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



en donde R^1 es un átomo de hidrógeno, un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, un grupo cíclico no

aromático de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido o un grupo cíclico aromático de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido,

R^2 es un átomo de hidrógeno, un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, un alcóxido C_{1-6} opcionalmente sustituido, un alquilo C_{1-6} -tio opcionalmente sustituido, un alquilo C_{1-6} -sulfinilo opcionalmente sustituido o un alquilo C_{1-6} -sulfonilo opcionalmente sustituido,

R^3 es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido o un alcóxido C_{1-6} opcionalmente sustituido, cada uno de X, Y y Z es independientemente un átomo de nitrógeno o CR^4 en donde R^4 es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, un alcóxido C_{1-6} opcionalmente sustituido o un cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido,

W es un alquileo C_{1-4} opcionalmente sustituido, $-O-W'$, $-W'-O-$, $-N(Ra)-W'$ o $-W'-N(Ra)-$ en donde W' es un enlace o un alquileo C_{1-4} opcionalmente sustituido, Ra es un átomo de hidrógeno, un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido o un cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido,

A es un anillo aromático divalente de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido, y

B es un acilo o un grupo heterocíclico de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido, a condición de que cuando B sea un carboxilo, un carbamoilo o un tetrazolilo, R^1 no sea un átomo de hidrógeno,

o una sal del mismo;

[2] el compuesto del punto [1] que se ha mencionado en lo que antecede, en donde R^1 es un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, un grupo cíclico no aromático de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido o un grupo cíclico aromático de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido;

[3] el compuesto de los puntos [1] o [2] que se han mencionado en lo que antecede, en donde X es un átomo de nitrógeno, y cada uno de Y y Z es CR^4 en donde R^4 es como se ha definido en lo que antecede;

[4] el compuesto de los puntos [1] o [2] que se han mencionado en lo que antecede, en donde X y Z son átomos de nitrógeno, e Y es CR^4 en donde R^4 es como se ha definido en lo que antecede;

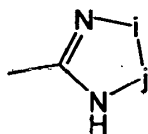
[5] el compuesto de los puntos [1], [2], [3] o [4] que se han mencionado en lo que antecede, en donde R^2 es un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido;

[6] el compuesto de los puntos [1], [2], [3], [4] o [5] que se han mencionado en lo que antecede, en donde R^3 es un átomo de hidrógeno;

[7] el compuesto de los puntos [1], [2], [3], [4], [5] o [6] que se han mencionado en lo que antecede, en donde W es un alquileo C_{1-4} opcionalmente sustituido;

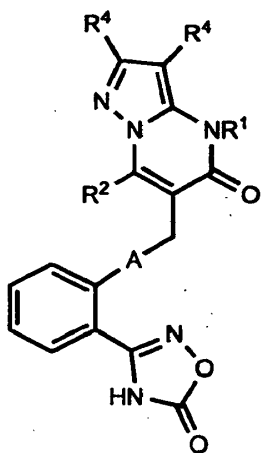
[8] el compuesto de los puntos [1], [2], [3], [4], [5], [6] o [7] que se ha mencionado en lo que antecede, en donde A es un fenileno opcionalmente sustituido, un tiofeno-di-ilo opcionalmente sustituido o un piridina-di-ilo opcionalmente sustituido;

[9] el compuesto de los puntos [1], [2], [3], [4], [5], [6], [7] o [8] que se ha mencionado en lo que antecede, en donde B es un grupo representado por



en donde i es $-O-$ o $-S-$, j es $-C(=O)-$, $-C(=S)-$ o $-S(O)_m-$, y m es un entero de 0, 1 o 2;

[10] el compuesto del punto [1] que se ha mencionado en lo que antecede, que es un compuesto representado por la fórmula



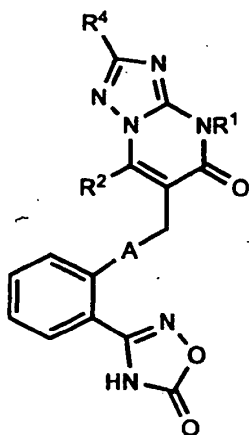
en donde

5 R^1 es un cicloalquilo C_{3-8} opcionalmente sustituido con un alcoxilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1) un átomo de halógeno, 2) un ciano, 3) un hidroxilo o 4) un alcoxilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno,

R^2 es un alquilo C_{1-6} ,

10 A es un fenileno opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno, y cada uno de R^4 es independientemente un átomo de hidrógeno o un metilo;

[11] el compuesto del punto [1] que se ha mencionado en lo que antecede, que es un compuesto representado por la fórmula



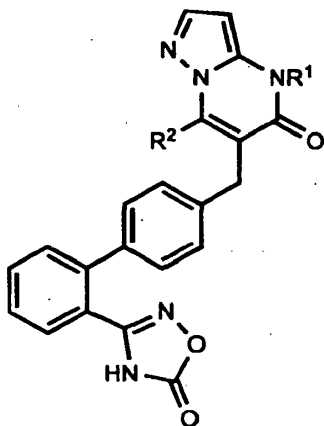
en donde

15 R^1 es un cicloalquilo C_{3-8} opcionalmente sustituido con un alcoxilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1) un átomo de halógeno, 2) un ciano, 3) un hidroxilo o 4) un alcoxilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno,

R^2 es un alquilo C_{1-6} ,

20 A es un fenileno opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno, y R^4 es un átomo de hidrógeno o un metilo;

[12] el compuesto del punto [1] que se ha mencionado en lo que antecede, que es un compuesto representado por la fórmula

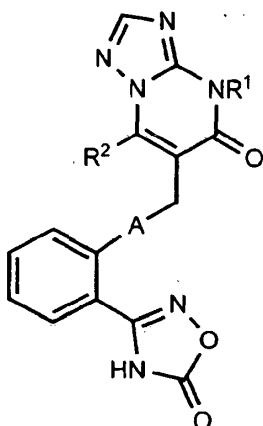


en donde

5 R¹ es un ciclohexilo opcionalmente sustituido con un alcoxilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con un hidroxilo, y

R² es un alquilo C₁₋₆;

[13] el compuesto del punto [1] que se ha mencionado en lo que antecede, que es un compuesto representado por la fórmula



en donde

R¹ es un ciclohexilo opcionalmente sustituido con un alcoxilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con un hidroxilo,

R² es un alquilo C₁₋₆, y

A es un fenileno opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno;

15 [14] 4-[trans-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)ciclohexil]-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propilpirazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona o una sal de la misma;

[15] 6-[[3-fluoro-2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-4-[trans-4-(2-hidroxi-1,2-dimetilpropoxi)ciclohexil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona o una sal de la misma;

20 [16] un medicamento que comprende el compuesto de los puntos [1] a [15] que se ha mencionado en lo que antecede;

[17] el medicamento del punto [16] que se ha mencionado en lo que antecede, que tiene una actividad antagonista del receptor de angiotensina II y una actividad agonista del receptor γ activado por el proliferador de peroxisoma;

25 [18] el medicamento del punto [16] que se ha mencionado en lo que antecede, que es un agente para la profilaxis o el tratamiento de una enfermedad circulatoria;

[19] el medicamento del punto [16] que se ha mencionado en lo que antecede, que es un agente para la profilaxis o el tratamiento de hipertensión, una enfermedad cardíaca, arterioesclerosis, una enfermedad renal, una enfermedad oftálmica, una enfermedad del hígado, apoplejía cerebral, hiperlipidemia, obesidad y/o diabetes;

5 [20] el compuesto de los puntos [1] a [15] que se ha mencionado en lo que antecede, para su uso como un antagonista del receptor de angiotensina II y un agonista del receptor γ activado por el proliferador de peroxisoma;

[21] el compuesto de los puntos [1] a [15] que se ha mencionado en lo que antecede, para su uso en la profilaxis o el tratamiento de una enfermedad circulatoria;

10 [22] el compuesto de los puntos [1] a [15] que se ha mencionado en lo que antecede, para su uso en la profilaxis o el tratamiento de hipertensión, una enfermedad cardíaca, arterioesclerosis, una enfermedad renal, una enfermedad oftálmica, una enfermedad del hígado, apoplejía cerebral, hiperlipidemia, obesidad y/o diabetes.

Descripción detallada de la invención

15 La definición de cada símbolo de la presente memoria descriptiva se describe en lo sucesivo.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del “átomo de halógeno” incluyen un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo y un átomo de yodo.

20 En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del “alquilo C_{1-6} ” incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, terc-pentilo, hexilo, $-CH_2CH_2C(CH_3)_3$, $-CH_2CH(CH_2CH_3)_2$ y similares.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del “alqueno C_{2-6} ” incluyen vinilo, alilo, propenilo, isopropenilo, but-3-en-1-ilo, pent-4-en-1-ilo, hex-5-en-1-ilo y similares.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del “alquino C_{2-6} ” incluyen etinilo, prop-2-en-1-ilo, but-3-en-1-ilo, pent-4-en-1-ilo, hex-5-en-1-ilo y similares.

25 En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del “cicloalquilo C_{3-6} ” incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del “arilo C_{6-14} ” incluyen fenilo, naftilo (por ejemplo, 1-naftilo, 2-naftilo), antrilo, fenantrilo y similares. Se prefiere fenilo o naftilo, y se prefiere más fenilo.

30 En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del “aralquilo C_{7-16} ” incluyen bencilo, 1-feniletilo, 2-feniletilo, naftilmetilo (1-naftilmetilo, 2-naftilmetilo), 3-fenilpropilo, 4-fenilbutilo, 5-fenilpentilo y similares.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del “alcoxilo C_{1-6} ” incluyen metoxilo, etoxilo, propoxilo, isopropoxilo, butoxilo, isobutoxilo, sec-butoxilo, terc-butoxilo, pentiloxilo, isopentiloxilo, neopentiloxilo, terc-pentiloxilo, $-OCH(CH_2CH_3)_2$, $-OCH(CH_3)(CH(CH_3)_2)$, $-OCH_2CH(CH_3)(CH_2CH_3)$, hexiloxilo, $-OCH_2CH(CH_2CH_3)_2$, $-OCH(CH_2CH_3)(CH(CH_3)_2)$, $-OC(CH_3)_2(CH(CH_3)_2)$ y similares.

35 En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del “alquilo C_{1-6} opcionalmente halogenado” incluyen el “alquilo C_{1-6} ” que se ha mencionado en lo que antecede opcionalmente sustituido con de 1 a 5 del “átomo de halógeno” que se ha mencionado en lo que antecede. Por ejemplo, pueden mencionarse metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, terc-butilo, isobutilo, trifluorometilo y similares.

40 En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del “alcoxilo C_{1-6} opcionalmente halogenado” incluyen el “alcoxilo C_{1-6} ” que se ha mencionado en lo que antecede opcionalmente sustituido con de 1 a 5 del “átomo de halógeno” que se ha mencionado en lo que antecede. Por ejemplo, pueden mencionarse metoxilo, etoxilo, propoxilo, isopropoxilo, butoxilo, terc-butoxilo, trifluorometoxilo, 2-fluoroetoxilo y similares.

45 En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del “grupo heterocíclico” incluyen, a menos que se indique lo contrario, un grupo heterocíclico de 4 a 14 miembros (preferiblemente de 5 a 10 miembros) (monocíclico, bicíclico o tricíclico) que tiene, como átomo que constituye el anillo, además de átomos de carbono, de 1 a 3 tipos de 1 a 4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno, preferiblemente (i) grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros (preferiblemente de 5 a 10 miembros), (ii) grupo heterocíclico no aromático de 4 a 10 miembros (preferiblemente de 5 a 10 miembros) y similares.

50 Los ejemplos del “grupo heterocíclico aromático” incluyen grupos heterocíclicos aromáticos monocíclicos tales como furilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo (por ejemplo, 1,3-oxazolilo), isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo (por ejemplo, 1H-imidazol-1-ilo), pirazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo (por ejemplo, 1,3,4-oxadiazol-2-

- ilo), furazanilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo (por ejemplo, 1,2,4-triazol-3-ilo), tetrazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, y similares; grupos heterocíclicos condensados aromáticos tales como benzofurilo, isobenzofurilo, benzo[b]tienilo, indolilo, isoindolilo, 1H-indazolilo, benzoimidazolilo, benzoxazolilo, benzo[d]isoxazolilo, benzotiazolilo, benzo[d]isotiazolilo, 1H-benzotriazolilo, quinolilo, isoquinolilo, cinnolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo, naftiridinilo, purinilo, pteridinilo, carbazolilo, α -carbolinilo, β -carbolinilo, γ -carbolinilo, acridinilo, fenoxazinilo, fenotiazinilo, fenazinilo, fenoxatiinilo, tiantrenilo, fenatridinilo, fenatridinilo, fenantrolinilo, indolizinilo, pirrolo[1,2-b]piridazinilo, pirazolo[1,5-a]piridilo, imidazo[1,2-a]piridilo, imidazo[1,5-a]piridilo, imidazo[1,2-a]piridazinilo, imidazo[1,2-a]pirimidinilo, 1,2,4-triazolo[4,3-a]piridilo, 1,2,4-triazolo[4,3-b]piridazinilo y similares.
- Los ejemplos del “grupo heterocíclico no aromático” incluyen grupos heterocíclicos no aromáticos monocíclicos tales como azetidino, oxetanol, tietanol, pirrolidinilo, tetrahidrofurilo (por ejemplo, tetrahidrofuran-2-ilo), tioranol, imidazolidinilo, pirazolidinilo, oxazolidinilo, tiazolidinilo, piperidilo, piperidino, tetrahidropiranilo (por ejemplo, tetrahidropiran-4-ilo), morfolinilo, morfolino, tiomorfolinilo, tiomorfolino, piperazinilo, dihidrooxazolilo (por ejemplo, 4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-ilo), dihidroisoxazolilo (por ejemplo, 4,5-dihidroisoxazolilo) y similares; grupos heterocíclicos condensados no aromáticos tales como isocromanilo, dihidrobenzopiranilo, isocromenilo, cromenilo (2H-cromenilo, 4H-cromenilo), 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo, benzo[1,3]dioxolilo y similares.
- En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del “grupo heterocíclico de 5 o 6 miembros” incluyen, a menos que se indique lo contrario, un grupo heterocíclico de 5 o 6 miembros, por ejemplo, grupos heterocíclicos aromáticos monocíclicos de 5 o 6 miembros tales como furilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo (por ejemplo, 1H-imidazol-1-ilo), pirazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo (por ejemplo, 1,3,4-oxadiazol-2-ilo), furazanilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo (por ejemplo, 1,2,4-triazol-3-ilo), tetrazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo y similares; grupos heterocíclicos no aromáticos monocíclicos de 5 o 6 miembros tales como pirrolidinilo, tetrahidrofurilo (por ejemplo, tetrahidrofuran-2-ilo), tioranol, imidazolidinilo, pirazolidinilo, oxazolidinilo, tiazolidinilo, piperidilo, piperidino, tetrahidropiranilo (por ejemplo, tetrahidropiran-4-ilo), morfolinilo, morfolino, tiomorfolinilo, tiomorfolino, piperazinilo, dihidroisoxazolilo (por ejemplo, 4,5-dihidroisoxazolilo), dihidrooxadiazolilo (por ejemplo, 4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-ilo) y similares, y similares, de entre los grupos heterocíclicos que se han mencionado en lo que antecede ejemplificados como el “grupo heterocíclico”.
- En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del “alquenilo C₂₋₆-oxilo” incluyen viniloxilo, aliloxilo, propeniloxilo, isopropeniloxilo, but-3-en-1-iloxilo, pent-4-en-1-iloxilo, hex-5-en-1-iloxilo y similares.
- En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del “alquinilo C₂₋₆-oxilo” incluyen etiniloxilo, prop-2-en-1-iloxilo, but-3-en-1-iloxilo, pent-4-en-1-iloxilo, hex-5-en-1-iloxilo, 1-metilbut-3-en-1-iloxilo y similares.
- En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del “cicloalquilo C₃₋₆-oxilo” incluyen ciclopropiloxilo, ciclobutiloxilo, ciclopentiloxilo y ciclohexiloxilo.
- En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del “cicloalquilo C₃₋₁₀-oxilo” incluyen ciclopropiloxilo, ciclobutiloxilo, ciclopentiloxilo, ciclohexiloxilo, cicloheptiloxilo, ciclooctiloxilo y similares.
- En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del “arilo C₆₋₁₄-oxilo” incluyen fenoxilo, 1-naftiloxilo, 2-naftiloxilo y similares.
- En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del “aralquilo C₇₋₁₆-oxilo” incluyen benciloxilo, fenetiloxilo y similares.
- En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del “alquilo C₁₋₆-carboniloxilo” incluyen acetiloxilo, isopropilcarboniloxilo y similares.
- En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del “heterociclilo de 5 o 6 miembros-oxilo” incluyen tetrahidrofuriloxilo (por ejemplo, tetrahidrofuran-3-iloxilo), tetrahidropiraniloxilo (por ejemplo, tetrahidropiran-4-iloxilo), piperidiloxilo (por ejemplo, piperidin-4-iloxilo), isoxazoliloxilo (por ejemplo, isoxazol-3-iloxilo) y similares.
- En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del “heterociclilo de 5 o 6 miembros-alquilo C₁₋₆-oxilo” incluyen tetrahidrofurilmetoxilo (por ejemplo, tetrahidrofuran-3-ilmetoxilo), tetrahidropiranilmetoxilo (por ejemplo, tetrahidropiran-4-ilmetoxilo), piperidilmetoxilo (por ejemplo, piperidin-4-ilmetoxilo) y similares.
- En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del “alquilo C₁₋₆-amino” incluyen amino monosustituido con el “alquilo C₁₋₆” que se ha mencionado en lo que antecede. Por ejemplo, pueden mencionarse metilamino, etilamino, propilamino, isopropilamino, butilamino, isobutilamino, sec-butilamino, terc-butilamino, pentilamino, isopentilamino, neopentilamino, terc-pentilamino, hexilamino y similares.
- En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del “di-alquilo (C₁₋₆)-amino” incluyen un grupo amino disustituido con el “alquilo C₁₋₆” que se ha mencionado en lo que antecede. Por ejemplo, pueden mencionarse dimetilamino,

dietilamino, N-etil-N-metilamino y similares.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del “alquilo C₁₋₆-carbonilamino” incluyen acetilamino, propanoilamino, butanoilamino, 2-metilpropanoilamino, pentanoilamino, 3-metilbutanoilamino, 2,2-dimetilpropanoilamino y similares.

- 5 En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del “alquilo C₁₋₆-tio” incluyen metiltio, etiltio, propiltio, isopropiltio, butiltio, sec-butiltio, terc-butiltio y similares.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del “alquilo C₁₋₆-sulfinilo” incluyen metilsulfinilo, etilsulfinilo, propilsulfinilo, isopropilsulfinilo, butilsulfinilo, sec-butilsulfinilo, terc-butilsulfinilo y similares.

- 10 En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del “alquilo C₁₋₆-sulfonilo” incluyen metilsulfonilo, etilsulfonilo, propilsulfonilo, isopropilsulfonilo, butilsulfonilo, sec-butilsulfonilo, terc-butilsulfonilo y similares.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del “carboxilo opcionalmente esterificado” incluyen carboxilo, alcoxilo C₁₋₆-carbonilo (por ejemplo, metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, propoxycarbonilo, terc-butoxycarbonilo, etc.), arilo C₆₋₁₄-oxycarbonilo (por ejemplo, fenoxycarbonilo, etc.), aralquilo C₇₋₁₆-oxycarbonilo (por ejemplo, benciloxycarbonilo, fenetiloxy-carbonilo, etc.) y similares.

- 15 En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del “alquilo C₁₋₆-carbonilo” incluyen acetilo, propanoílo, butanoílo, 2-metilpropanoílo, pentanoílo, 3-metilbutanoílo, 2,2-dimetilpropanoílo y similares.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del “cicloalquilo C₃₋₁₀-carbonilo” incluyen ciclopropilcarbonilo, ciclopentilcarbonilo, ciclohexilcarbonilo, adamantilcarbonilo y similares.

- 20 En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del “cicloalquilo C₃₋₆-carbonilo” incluyen ciclopropilcarbonilo, ciclopentilcarbonilo, ciclohexilcarbonilo y similares.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del “arilo C₆₋₁₄-carbonilo” incluyen benzoílo, 1-naftoílo, 2-naftoílo y similares.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del “aralquilo C₇₋₁₆-carbonilo” incluyen fenilacetilo, 3-fenilpropanoílo y similares.

- 25 En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del “alcoxilo C₁₋₆-carbonilo” incluyen metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, propoxycarbonilo, terc-butoxycarbonilo y similares.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del “arilo C₆₋₁₄-oxycarbonilo” incluyen fenoxycarbonilo, 1-naftiloxycarbonilo, 2-naftiloxycarbonilo y similares.

- 30 En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del “aralquilo C₇₋₁₆-oxycarbonilo” incluyen benciloxycarbonilo, fenetiloxy-carbonilo y similares.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del “heterociclilo de 5 o 6 miembros-carbonilo” incluyen 1-pirrolidilcarbonilo, piperidinocarbonilo, 1-piperazinilcarbonilo, morfolinocarbonilo, tiomorfolinocarbonilo, tetrahidropiranilcarbonilo (por ejemplo, tetrahidropiran-4-ilcarbonilo) y similares.

- 35 En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del “alquilo C₁₋₆-carbamoílo” incluyen carbamoílo monosustituido con el “alquilo C₁₋₆” que se ha mencionado en lo que antecede. Por ejemplo, pueden mencionarse metilcarbamoílo, etilcarbamoílo y similares.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del “di-alquilo (C₁₋₆)-carbamoílo” incluyen carbamoílo disustituido con el “alquilo C₁₋₆” que se ha mencionado en lo que antecede. Por ejemplo, pueden mencionarse dimetilcarbamoílo, dietilcarbamoílo, N-etil-N-metilcarbamoílo y similares.

- 40 En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del “arilo C₆₋₁₄-carbamoílo” incluyen carbamoílo monosustituido con el “arilo C₆₋₁₄” que se ha mencionado en lo que antecede. Por ejemplo, pueden mencionarse fenilcarbamoílo, 1-naftilcarbamoílo, 2-naftilcarbamoílo y similares.

- 45 En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del “di-arilo (C₆₋₁₄)-carbamoílo” incluyen carbamoílo disustituido con el “arilo C₆₋₁₄” que se ha mencionado en lo que antecede. Por ejemplo, pueden mencionarse difenilcarbamoílo, dinaftilcarbamoílo y similares.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del “alquilo C₁₋₆-sulfamoílo” incluyen sulfamoílo monosustituido con el “alquilo C₁₋₆” que se ha mencionado en lo que antecede. Por ejemplo, pueden mencionarse metilsulfamoílo, etilsulfamoílo y similares.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del “di-alquilo (C₁₋₆)-sulfamoílo” incluyen sulfamoílo disustituido

con el "alquilo C₁₋₆", que se ha mencionado en lo que antecede. Por ejemplo, pueden mencionarse dimetilsulfamoilo, dietilsulfamoilo, N-etil-N-metilsulfamoilo y similares.

5 En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "arilo C₆₋₁₄-sulfamoilo" incluyen sulfamoilo monosustituido con el "arilo C₆₋₁₄" que se ha mencionado en lo que antecede. Por ejemplo, pueden mencionarse fenilsulfamoilo, 1-naftilsulfamoilo, 2-naftilsulfamoilo y similares.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "di-arilo (C₆₋₁₄)-sulfamoilo" incluyen un grupo sulfamoilo disustituido con el "arilo C₆₋₁₄" que se ha mencionado en lo que antecede. Por ejemplo, pueden mencionarse difenilsulfamoilo, dinaftilsulfamoilo y similares.

10 En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "alcoxilo C₁₋₆-imino" incluyen metoxiimino, etoxiimino, propoxiimino, isopropoxiimino, butoxiimino, isobutoxiimino, sec-butoxiimino, terc-butoxiimino, pentiloxiimino, hexiloxiimino y similares.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "hidroxi-alquilo C₁₋₆" incluyen hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 1-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo, 1-hidroxi-1-metiletilo y similares.

15 En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "alcoxilo C₁₋₆-alquilo C₁₋₆" incluyen metoximetilo, 2-metoxietilo, 1-metoxietilo, etoximetilo, 2-etoxietilo y similares.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del sustituyente del "alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido", "alquenilo C₂₋₆ opcionalmente sustituido", "alquinilo C₂₋₆ opcionalmente sustituido", "alcoxilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido" y "alquilo C₁₋₆-tio opcionalmente sustituido" incluyen de 1 a 5, preferiblemente de 1 a 3, sustituyentes, seleccionados del grupo que consiste en

20 (1) un átomo de halógeno,

(2) hidroxilo,

(3) amino,

(4) nitro,

(5) ciano,

25 (6) alcoxilo C₁₋₆ opcionalmente halogenado,

(7) cicloalquilo C₃₋₆-oxilo,

(8) arilo C₆₋₁₄-oxilo,

(9) aralquilo C₇₋₁₆-oxilo,

(10) amino opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados de

30 (a) alquilo C₁₋₆,

(b) arilo C₆₋₁₄,

(c) aralquilo C₇₋₁₆, y

(d) alquilo C₁₋₆-carbonilo,

(11) alquilo C₁₋₆-tio,

35 (12) alquilo C₁₋₆-sulfinilo,

(13) alquilo C₁₋₆-sulfonilo,

(14) carboxilo opcionalmente esterificado,

(15) alquilo C₁₋₆-carbonilo opcionalmente sustituido con de 1 a 3 átomos de halógeno,

(16) cicloalquilo C₃₋₁₀-carbonilo,

40 (17) arilo C₆₋₁₄-carbonilo opcionalmente sustituido con de 1 a 3 átomos de halógeno,

(18) aralquilo C₇₋₁₆-carbonilo,

(19) heterociclilo de 5 o 6 miembros-carbonilo (por ejemplo, 1-pirrolidilcarbonilo, piperidinocarbonilo, 1-

piperazinilcarbonilo, morfolinocarbonilo, tiomorfolinocarbonilo, tetrahidropiranilcarbonilo (por ejemplo, tetrahidropiran-4-ilcarbonilo), etc.),

(20) carbamoilo,

(21) tiocarbamoilo,

5 (22) alquilo C₁₋₆-carbamoilo,

(23) di-alquilo (C₁₋₆)-carbamoilo,

(24) arilo C₆₋₁₄-carbamoilo,

(25) di-arilo (C₆₋₁₄)-carbamoilo,

(26) sulfamoilo,

10 (27) alquilo C₁₋₆-sulfamoilo,

(28) di-alquilo (C₁₋₆)-sulfamoilo,

(29) arilo C₆₋₁₄-sulfamoilo,

(30) di-arilo (C₆₋₁₄)-sulfamoilo,

15 (31) un grupo cíclico de 3 a 14 miembros (preferiblemente, ciclopropilo, ciclohexilo, fenilo, piridilo, oxetanilo, benzoimidazolilo (por ejemplo, benzoimidazol-2-ilo)) opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en (a) un átomo de halógeno, (b) alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con hidroxilo, (c) arilo C₆₋₁₄, (d) alcoxilo C₁₋₆ y (e) alquilo C₁₋₆-carbonilo,

(32) alcoxilo C₁₋₆-imino, y similares (que, en lo sucesivo en el presente documento, se abreviarán a veces como grupo sustituyente A). Cuando el número de sustituyentes es de dos o más, los sustituyentes respectivos pueden ser iguales o diferentes.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del “grupo cíclico de 3 a 14 miembros” del “grupo cíclico de 3 a 14 miembros opcionalmente sustituido” incluyen un grupo hidrocarburo cíclico de 3 a 14 miembros y un grupo heterocíclico de 4 a 14 miembros.

25 Los ejemplos del “grupo hidrocarburo cíclico de 3 a 14 miembros” incluyen un grupo hidrocarburo alicíclico constituido con de 3 a 14 átomos de carbono, o un grupo hidrocarburo aromático constituido con de 6 a 14 átomos de carbono y similares.

30 Los ejemplos del “grupo hidrocarburo alicíclico de 3 a 14 miembros” incluyen cicloalquilo C₃₋₆ (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, etc.), cicloalquenilo C₃₋₆ (por ejemplo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, etc.), cicloalcadienilo C₅₋₁₄ (por ejemplo, 2,4-ciclopentadienilo, 1,3-ciclohexadienilo, etc.), indanilo, adamantilo y similares.

Los ejemplos del “grupo hidrocarburo aromático de 6 a 14 miembros” incluyen arilo C₆₋₁₄ (por ejemplo, fenilo, naftilo, antrilo, fenantrilo, etc.) y similares.

Los ejemplos del “grupo heterocíclico de 4 a 14 miembros” incluyen los similares al “grupo heterocíclico” que se ha mencionado en lo que antecede.

35 En la presente memoria descriptiva, el “grupo cíclico de 3 a 14 miembros” del “grupo cíclico de 3 a 14 miembros opcionalmente sustituido” tiene, opcionalmente, de 1 a 5, preferiblemente de 1 a 3, sustituyentes en posiciones sustituibles. Los ejemplos de tal sustituyente incluyen los similares a los sustituyentes que tienen, opcionalmente, el “grupo cíclico no aromático de 3 a 10 miembros” del “grupo cíclico no aromático de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido” que se menciona en lo sucesivo como R¹ y el “grupo cíclico aromático de 5 o 6 miembros” del “grupo cíclico aromático de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido” que se menciona en lo sucesivo como R¹. Cuando el número de sustituyentes es de dos o más, los sustituyentes respectivos pueden ser iguales o diferentes.

45 En la presente memoria descriptiva, el “arilo C₆₋₁₄-carbonilo” del “arilo C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido-carbonilo” tiene, opcionalmente, de 1 a 5, preferiblemente de 1 a 3, sustituyentes en posiciones sustituibles. Los ejemplos de tal sustituyente incluyen un átomo de halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₆ opcionalmente halogenado, alcoxilo C₁₋₆ opcionalmente halogenado, amino, alquilo C₁₋₆-amino, di-alquilo (C₁₋₆)-amino, alquilo C₁₋₆-tio, alquilo C₁₋₆-sulfonilo, carboxilo, alcoxilo C₁₋₆-carbonilo, alquilo C₁₋₆-carbonilo y similares. Cuando el número de sustituyentes es de dos o más, los sustituyentes respectivos pueden ser iguales o diferentes.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del “alquilideno C₁₋₃” incluyen metileno, etilideno, propilideno,

isopropilideno y similares.

Cada sustituyente se explica en lo sucesivo.

R¹ es un átomo de hidrógeno, un alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, un grupo cíclico no aromático de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido o un grupo cíclico aromático de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido.

- 5 Los ejemplos preferibles del “alquilo C₁₋₆” del “alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido” para R¹ incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, neopentilo, -CH₂CH₂C(CH₃)₃ y similares.

Los ejemplos preferibles del sustituyente del “alquilo C₁₋₆” del “alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido” para el R¹ que se ha mencionado en lo que antecede incluyen de 1 a 5 sustituyentes (preferiblemente de 1 a 3) seleccionados del grupo que consiste en

- 10 (1) un átomo de halógeno,
 (2) hidroxilo,
 (3) alcoxilo C₁₋₆ opcionalmente halogenado,
 (4) carboxilo opcionalmente sustituido con alcoxilo C₁₋₆,
 (5) alquilo C₁₋₆-carbonilo opcionalmente sustituido con de 1 a 3 átomos de halógeno,
 15 (6) cicloalquilo C₃₋₁₀-carbonilo,
 (7) arilo C₆₋₁₄-carbonilo opcionalmente sustituido con de 1 a 3 átomos de halógeno,
 (8) carbamoilo,
 (9) un grupo cíclico de 3 a 14 miembros (preferiblemente, ciclopropilo, ciclohexilo, fenilo, piridilo, oxetanilo, benzoimidazolilo (por ejemplo, benzoimidazol-2-ilo)) opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes
 20 seleccionados del grupo que consiste en (a) un átomo de halógeno, (b) alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con hidroxilo, (c) arilo C₆₋₁₄, (d) alcoxilo C₁₋₆ y (e) alquilo C₁₋₆-carbonilo, y
 (10) alcoxilo C₁₋₆-imino. Cuando el número de sustituyentes es de dos o más, los sustituyentes respectivos pueden ser iguales o diferentes.

- 25 Los ejemplos del “grupo cíclico no aromático de 3 a 10 miembros” del “grupo cíclico no aromático de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido” para R¹ incluyen un “grupo hidrocarburo no aromático de 3 a 10 miembros” y un “grupo heterocíclico no aromático de 4 a 7 miembros”.

Los ejemplos del “grupo hidrocarburo no aromático de 3 a 10 miembros” incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, cicloheptilo, ciclooctilo, adamantilo y similares. Se prefieren ciclobutilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, adamantilo y similares.

- 30 Los ejemplos del “grupo heterocíclico no aromático de 4 a 7 miembros” incluyen azetidino, oxetanilo, tietanilo, pirrolidinilo, tetrahydrofurilo, tioranilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, oxazolidinilo, tiazolidinilo, piperidilo (por ejemplo, piperidin-4-ilo), tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, tetrahydroindazolilo (por ejemplo, 4,5,6,7-tetrahydroindazol-5-ilo), morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, oxepanilo (por ejemplo, oxepan-4-ilo) y similares. Se prefieren tetrahydrofurilo, piperidilo (por ejemplo, piperidin-4-ilo), tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, tetrahydroindazolilo (por
 35 ejemplo, 4,5,6,7-tetrahydroindazol-5-ilo), oxepanilo (por ejemplo, oxepan-4-ilo) y similares.

- Los ejemplos del “grupo cíclico aromático de 5 o 6 miembros” del “grupo cíclico aromático de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido” para R¹ incluyen fenilo, furilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, furazanilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, tetrazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo y similares. Se prefieren fenilo y tienilo.
- 40

El “grupo cíclico no aromático de 3 a 10 miembros” del “grupo cíclico no aromático de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido” para R¹ o el “grupo cíclico aromático de 5 o 6 miembros” del “grupo cíclico aromático de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido” para R¹ tiene, opcionalmente, de 1 a 5, preferiblemente de 1 a 3, sustituyentes en posiciones sustituibles. Los ejemplos de tal sustituyente incluyen

- 45 (1) un átomo de halógeno,
 (2) oxo,
 (3) hidroxilo,

- (4) amino opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes, seleccionados de
- (a) alquilo C₁₋₆,
 - (b) arilo C₆₋₁₄,
 - (c) aralquilo C₇₋₁₆,
 - (d) alquilo C₁₋₆-carbonilo, y
 - (e) un grupo heterocíclico de 5 o 6 miembros,
- (5) nitro,
- (6) ciano,
- (7) alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
- (a) hidroxilo,
 - (b) un átomo de halógeno,
 - (c) alcoxilo C₁₋₆,
 - (d) arilo C₆₋₁₄, y
 - (e) un grupo heterocíclico de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, hidroxilo y oxo,
- (8) alqueno C₂₋₆ opcionalmente sustituido con hidroxilo,
- (9) alquino C₂₋₆,
- (10) cicloalquilo C₃₋₆,
- (11) arilo C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido con hidroxilo,
- (12) aralquilo C₇₋₁₆,
- (13) un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆,
- (14) alcoxilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados de
- (a) un átomo de halógeno,
 - (b) hidroxilo,
 - (c) cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con hidroxilo, oxo, carbamoilo y ciano,
 - (d) alqueno C₂₋₆,
 - (e) alcoxilo C₁₋₆,
 - (f) ciano,
 - (g) alquilo C₁₋₆-carbonilo opcionalmente sustituido con de 1 a 3 átomos de halógeno,
 - (h) cicloalquilo C₃₋₁₀-carbonilo,
 - (i) carbamoilo,
 - (j) alcoxilo C₁₋₆-imino,
 - (k) alquilo C₁₋₆-tio,
 - (l) alquilo C₁₋₆-sulfonilo,
 - (m) alquilo C₁₋₆-carboniloxilo,
 - (n) cicloalquilo C₃₋₆-oxilo opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del

grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, hidroxilo y oxo, y

(o) un grupo heterocíclico de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, hidroxilo y oxo,

(15) alquenilo C₂₋₆-oxilo opcionalmente sustituido con hidroxilo,

5 (16) alquinilo C₂₋₆-oxilo,

(17) cicloalquilo C₃₋₁₀-oxilo opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en

(a) oxo,

(b) hidroxilo,

10 (c) alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con hidroxilo, y

(d) alcoxilo C₁₋₆-alquilo C₁₋₆,

(18) arilo C₆₋₁₄-oxilo opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) hidroxilo,

(b) alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con hidroxilo,

15 (c) alquilo C₁₋₆-carbonilo, y

(d) alcoxilo C₁₋₆,

(19) aralquilo C₇₋₁₆-oxilo,

(20) heterociclilo de 5 o 6 miembros-oxilo opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

20 (a) hidroxilo, y

(b) alquilo C₁₋₆

(preferiblemente, heterociclilo de 5 o 6 miembros-oxilo opcionalmente sustituido con de 1 a 3 alquilo C₁₋₆),

(21) heterociclilo de 5 o 6 miembros-alquilo C₁₋₆-oxilo,

(22) alquilo C₁₋₆-carboniloxilo opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

25 (a) hidroxilo, y

(b) alquilo C₁₋₆-carboniloxilo,

(23) alquilo C₁₋₆-tio,

(24) alquilo C₁₋₆-sulfinilo,

(25) alquilo C₁₋₆-sulfonilo,

30 (26) carboxilo opcionalmente sustituido con alcoxilo C₁₋₆,

(27) alquilo C₁₋₆-carbonilo,

(28) cicloalquilo C₃₋₆-carbonilo,

(29) arilo C₆₋₁₄-carbonilo opcionalmente sustituido con alcoxilo C₁₋₆,

(30) aralquilo C₇₋₁₆-carbonilo,

35 (31) heterociclilo de 5 o 6 miembros-carbonilo,

(32) carbamóilo,

(33) tiocarbamóilo,

(34) alquilo C₁₋₆-carbamóilo,

- (35) di-alquilo (C_{1-6})-carbamoilo,
- (36) arilo C_{6-14} -carbamoilo,
- (37) di-arilo (C_{6-14})-carbamoilo,
- (38) sulfamoilo,
- 5 (39) alquilo C_{1-6} -sulfamoilo,
- (40) di(C_{1-6}) alquilsulfamoilo,
- (41) arilo C_{6-14} -sulfamoilo,
- (42) di-arilo (C_{6-14})-sulfamoilo,
- (43) alquilideno C_{1-3} opcionalmente sustituido con hidroxilo,
- 10 (44) imino (=NH) opcionalmente sustituido con
- (a) alcoxilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con hidroxilo, o
- (b) heterociclilo de 5 o 6 miembros-oxilo,
- y similares. Cuando el número de sustituyentes es de dos o más, los sustituyentes respectivos pueden ser iguales o diferentes.
- 15 Cuando el número de sustituyentes es de dos o más, los sustituyentes respectivos pueden estar unidos entre sí para formar un “anillo opcionalmente sustituido adicionalmente”.
- Los ejemplos del “anillo” del “anillo opcionalmente sustituido adicionalmente” incluyen los similares a los anillos del “grupo cíclico de 3 a 14 miembros” del “grupo cíclico de 3 a 14 miembros opcionalmente sustituido” ejemplificados como el sustituyente del “grupo sustituyente A” que se ha mencionado en lo que antecede, tal como tetrahidrofurano, pirazol, 1,3-dioxolano, 1,3-dioxano, dihidroisoxazol (por ejemplo, 4,5-dihidroisoxazol) y similares.
- 20 El “grupo cíclico no aromático de 3 a 10 miembros” del “grupo cíclico no aromático de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido” para R^1 o el “grupo cíclico aromático de 5 o 6 miembros” del “grupo cíclico aromático de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido” para R^1 y el “anillo opcionalmente sustituido adicionalmente” pueden formar un grupo cíclico condensado o un grupo espirocíclico. Los ejemplos de tal grupo cíclico condensado incluyen 2,3-dihidro-1-benzofuranilo (por ejemplo, 2,3-dihidro-1-benzofuran-5-ilo), 4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazolilo (por ejemplo, 4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-5-ilo) y similares. Los ejemplos del grupo espirocíclico incluyen 1,4-dioxaespiro[4.5]dec-8-ilo, 1-oxaespiro[4.5]dec-8-ilo, 1,5-dioxaespiro[5.5]undec-9-ilo, 1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-8-ilo, tetrahidroespiro[ciclohexano-1,2'-furo[3,4-d][1,3]dioxol]-4-ilo y similares.
- 25 El “anillo” del “anillo opcionalmente sustituido adicionalmente” tiene, opcionalmente, de 1 a 5, preferiblemente de 1 a 3, sustituyentes en posiciones sustituibles. Los ejemplos de tal sustituyente incluyen los similares a los sustituyentes que tienen, opcionalmente, el “grupo cíclico no aromático de 3 a 10 miembros” del “grupo cíclico no aromático de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido” que se ha mencionado en lo que antecede como R^1 y el “grupo cíclico aromático de 5 o 6 miembros” del “grupo cíclico aromático de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido” que se ha mencionado en lo que antecede como R^1 .
- 30 El “grupo cíclico no aromático de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido” para R^1 es, preferiblemente, un grupo cíclico no aromático de 3 a 10 miembros (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclohexenilo, azetidino, oxetanilo, tietanilo, pirrolidinilo, tetrahidrofurilo, tioranilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, oxazolidinilo, tiazolidinilo, piperidilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, tetrahidroindazolilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, adamantilo, oxepanilo y similares, preferiblemente ciclobutilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, tetrahidrofurilo, piperidilo (por ejemplo, piperidin-4-ilo), tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, tetrahidroindazolilo (por ejemplo, 4,5,6,7-tetrahidroindazol-5-ilo), adamantilo, oxepanilo (por ejemplo, oxepan-4-ilo)) opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en
- 35 (1) oxo,
- (2) hidroxilo,
- 40 (3) amino opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados de
- (a) alquilo C_{1-6} , y
- (b) un grupo heterocíclico de 5 o 6 miembros,

- (4) ciano,
- (5) alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
- 5 (a) hidroxilo,
- (b) un átomo de halógeno,
- (c) alcoxilo C₁₋₆, y
- (d) un grupo heterocíclico de 5 o 6 miembros,
- (6) alqueno C₂₋₆ opcionalmente sustituido con hidroxilo,
- (7) arilo C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido con hidroxilo,
- (8) aralquilo C₇₋₁₆,
- 10 (9) un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆,
- (10) alcoxilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados de
- (a) un átomo de halógeno,
- (b) hidroxilo,
- 15 (c) cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con hidroxilo, oxo, carbamoilo y ciano,
- (d) alqueno C₂₋₆,
- (e) alcoxilo C₁₋₆,
- (f) ciano,
- 20 (g) alquilo C₁₋₆-carbonilo opcionalmente sustituido con de 1 a 3 átomos de halógeno,
- (h) cicloalquilo C₃₋₁₀-carbonilo,
- (i) carbamoilo,
- (j) alcoxilo C₁₋₆-imino,
- (k) alquilo C₁₋₆-tio,
- 25 (l) alquilo C₁₋₆-sulfonilo,
- (m) alquilo C₁₋₆-carboniloxilo,
- (n) cicloalquilo C₃₋₆-oxilo opcionalmente sustituido con hidroxilo, y
- (o) un grupo heterocíclico de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, hidroxilo y oxo,
- 30 (11) alqueno C₂₋₆-oxilo opcionalmente sustituido con hidroxilo,
- (12) cicloalquilo C₃₋₁₀-oxilo opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en
- (a) oxo,
- (b) hidroxilo, y
- 35 (c) alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con hidroxilo,
- (13) arilo C₆₋₁₄-oxilo opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
- (a) hidroxilo,
- (b) alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con hidroxilo,

(c) alquilo C₁₋₆-carbonilo, y

(d) alcoxilo C₁₋₆,

(14) heterociclilo de 5 o 6 miembros-oxilo opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

5 (a) hidroxilo, y

(b) alquilo C₁₋₆,

(15) alquilo C₁₋₆-carboniloxilo opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) hidroxilo, y

(b) alquilo C₁₋₆-carboniloxilo,

10 (16) carboxilo opcionalmente sustituido con alcoxilo C₁₋₆,

(17) alquilo C₁₋₆-carbonilo,

(18) arilo C₆₋₁₄-carbonilo opcionalmente sustituido con alcoxilo C₁₋₆,

(19) heterociclilo de 5 o 6 miembros-carbonilo,

(20) carbamóilo,

15 (21) alquilideno C₁₋₃ opcionalmente sustituido con hidroxilo,

(22) imino (=NH) opcionalmente sustituido con

(a) alcoxilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con hidroxilo, o

(b) heterociclilo de 5 o 6 miembros-oxilo,

y similares (que, en lo sucesivo en el presente documento, se abreviarán a veces como grupo sustituyente B).
20 Cuando el número de sustituyentes es de dos o más, los sustituyentes respectivos pueden ser iguales o diferentes.

El "grupo cíclico aromático de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido" para R¹ es, preferiblemente, un grupo cíclico aromático de 5 o 6 miembros (preferiblemente, fenilo, tienilo) opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en

(1) un átomo de halógeno,

25 (2) alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con hidroxilo,

(3) alcoxilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) hidroxilo, y

(b) alquilo C₁₋₆-carbonilo,

(4) alquilo C₁₋₆-carbonilo,

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

R¹ es, preferiblemente, un alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, un anillo no aromático de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido o un anillo aromático de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido, más preferiblemente un anillo no aromático de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido.

35 R¹ es, más preferiblemente, cicloalquilo C₃₋₈ opcionalmente sustituido con alcoxilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con

1) un átomo de halógeno,

2) ciano,

3) hidroxilo, o

40 4) alcoxilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno. Cuando el número de sustituyentes es de dos o más, los sustituyentes respectivos pueden ser iguales o diferentes.

Los ejemplos del “cicloalquilo C₃₋₈” incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y similares.

R¹ es, de forma particularmente preferible, ciclohexilo opcionalmente sustituido con alcoxilo C₁₋₆ (por ejemplo, isobutoxilo, -OCH(CH₃)(CH(CH₃)₂), etc.) opcionalmente sustituido con hidroxilo. Cuando el número de sustituyentes es de dos o más, los sustituyentes respectivos pueden ser iguales o diferentes.

- 5 R² es un átomo de hidrógeno, un alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, un alcoxilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, alquilo C₁₋₆-tio opcionalmente sustituido, un alquilo C₁₋₆-sulfinilo opcionalmente sustituido o un alquilo C₁₋₆-sulfonilo opcionalmente sustituido.

10 Los ejemplos del sustituyente del “alquilo C₁₋₆-sulfinilo” del “alquilo C₁₋₆-sulfinilo opcionalmente sustituido” y el “alquilo C₁₋₆-sulfonilo” del “alquilo C₁₋₆-sulfonilo opcionalmente sustituido” para R² incluyen de 1 a 5, preferiblemente de 1 a 3, sustituyentes seleccionados de los ejemplificados como los sustituyentes del “grupo sustituyente A” que se ha mencionado en lo que antecede. Cuando el número de sustituyentes es de dos o más, los sustituyentes respectivos pueden ser iguales o diferentes.

R² es, preferiblemente, un alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido.

- 15 R² es, más preferiblemente, alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, terc-pentilo, hexilo) y, de forma particularmente preferible, propilo, butilo o pentilo.

R³ es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido o un alcoxilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido.

- 20 R³ es, preferiblemente, un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno (preferiblemente, un átomo de flúor) y, de forma particularmente preferible, un átomo de hidrógeno.

W es alquileo C₁₋₄ opcionalmente sustituido, -O-W', -W'-O-, -N(Ra)-W'- o -W'-N(Ra)- en donde W' es un enlace o un alquileo C₁₋₄ opcionalmente sustituido, y Ra es un átomo de hidrógeno, un alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido o un cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido.

- 25 El “alquileo C₁₋₄” del “alquileo C₁₋₄ opcionalmente sustituido” para W o W' puede ser una cadena recta o una cadena ramificada y, por ejemplo, metileno, etileno, -(CH₂)₃-, -(CH₂)₄-, -CH(CH₃)-, -C(CH₃)₂-, -CH(CH₃)-CH₂-, -CH₂-CH(CH₃)-, -C(CH₃)₂-CH₂-, -CH₂-C(CH₃)₂- y similares.

- 30 El “alquileo C₁₋₄” del “alquileo C₁₋₄ opcionalmente sustituido” para W o W' puede tener de 1 a 3 sustituyentes en posiciones sustituibles. Los ejemplos de tal sustituyente incluyen un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, etc.), oxo, hidroxilo, nitro, ciano, alcoxilo C₁₋₆ opcionalmente halogenado (por ejemplo, metoxilo, etoxilo, trifluorometoxilo, etc.), amino, alquilo C₁₋₆-amino (por ejemplo, metilamino, etc.), di-alquilo (C₁₋₆)-amino (por ejemplo, dimetilamino, etc.), alquilo C₁₋₆-carbonilamino (por ejemplo, acetilamino, etc.) y similares. Cuando el número de sustituyentes es de dos o más, los sustituyentes respectivos pueden ser iguales o diferentes.

Los ejemplos preferibles del “alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido” para Ra incluyen alquilo C₁₋₆ y similares.

- 35 El “cicloalquilo C₃₋₆” del “cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido” para Ra está opcionalmente sustituido con de 1 a 5, preferiblemente de 1 a 3, sustituyentes seleccionados de los grupos sustituyentes ejemplificados como los sustituyentes del “grupo sustituyente B” que se ha mencionado en lo que antecede. Cuando el número de sustituyentes es de dos o más, los sustituyentes respectivos pueden ser iguales o diferentes.

- 40 Los ejemplos preferibles del “cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido” para Ra incluyen cicloalquilo C₃₋₆ y similares.

W es, preferiblemente, un alquileo C₁₋₄, más preferiblemente metileno, etileno o -CH(CH₃)- y, de forma particularmente preferible, metileno.

A es un anillo aromático divalente de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido.

- 45 Los ejemplos del “anillo aromático divalente de 5 o 6 miembros” del “anillo aromático divalente de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido” para A incluyen fenileno, furano-di-ilo, tiofeno-di-ilo, pirrolo-di-ilo, oxazolo-di-ilo, isoxazolo-di-ilo, tiazolo-di-ilo, isotiazolo-di-ilo, imidazolo-di-ilo, pirazolo-di-ilo, 1,2,3-oxadiazolo-di-ilo, 1,2,4-oxadiazolo-di-ilo, 1,3,4-oxadiazolo-di-ilo, furazano-di-ilo, 1,2,3-tiadiazolo-di-ilo, 1,2,4-tiadiazolo-di-ilo, 1,3,4-tiadiazolo-di-ilo, 1,2,3-triazolo-di-ilo, 1,2,4-triazolo-di-ilo, tetrazolo-di-ilo, piridina-di-ilo, piridazina-di-ilo, pirimidina-di-ilo, pirazina-di-ilo, triazina-di-ilo y similares.

- 50 El “anillo aromático divalente de 5 o 6 miembros” del “anillo aromático divalente de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido” para A tiene, opcionalmente, de 1 a 4, preferiblemente de 1 a 3, sustituyentes en posiciones sustituibles. Los ejemplos de tal sustituyente incluyen los similares a los sustituyentes que tienen, opcionalmente, el “grupo

cíclico no aromático de 3 a 10 miembros” del “grupo cíclico no aromático de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido” que se ha mencionado en lo que antecede como R¹ y el “grupo cíclico aromático de 5 o 6 miembros” del “grupo cíclico aromático de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido” que se ha mencionado en lo que antecede como R¹. Cuando el número de sustituyentes es de dos o más, los sustituyentes respectivos pueden ser iguales o diferentes.

Cuando el número de sustituyentes es de dos o más, los sustituyentes respectivos pueden estar unidos entre sí para formar adicionalmente un anillo. Los ejemplos de tal anillo incluyen los similares a los anillos del “grupo cíclico de 3 a 14 miembros” del “grupo cíclico de 3 a 14 miembros opcionalmente sustituido” ejemplificados como los sustituyentes del “grupo sustituyente A” que se ha mencionado en lo que antecede.

El “anillo aromático divalente de 5 o 6 miembros” del “anillo aromático divalente de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido” para A y dicho anillo puede formar un anillo condensado.

Los ejemplos de tal anillo condensado incluyen benzotiofeno, benzofurano, naftaleno, quinolina, indol y similares.

El “anillo condensado” tiene, opcionalmente, de 1 a 5, preferiblemente de 1 a 3, sustituyentes en posiciones sustituibles. Los ejemplos de tal sustituyente incluyen los similares a los sustituyentes que tienen, opcionalmente, el “grupo cíclico no aromático de 3 a 10 miembros” del “grupo cíclico no aromático de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido” que se ha mencionado en lo que antecede como R¹ y el “grupo cíclico aromático de 5 o 6 miembros” del “grupo cíclico aromático de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido” que se ha mencionado en lo que antecede como R¹. Cuando el número de sustituyentes es de dos o más, los sustituyentes respectivos pueden ser iguales o diferentes.

A es, preferiblemente, un fenileno opcionalmente sustituido, un tiofeno-di-ilo opcionalmente sustituido o un piridina-di-ilo opcionalmente sustituido. Los ejemplos del sustituyente del fenileno opcionalmente sustituido, tiofeno-di-ilo opcionalmente sustituido o piridina-di-ilo opcionalmente sustituido incluyen los similares a los sustituyentes que se han mencionado en lo que antecede ejemplificados como los sustituyentes del “grupo cíclico no aromático de 3 a 10 miembros” del “grupo cíclico no aromático de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido” para R¹ y el “grupo cíclico aromático de 5 o 6 miembros” del “grupo cíclico aromático de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido” para R¹. Cuando el número de sustituyentes es de dos o más, los sustituyentes respectivos pueden ser iguales o diferentes.

A es, más preferiblemente, fenileno, tiofeno-di-ilo o piridina-di-ilo (preferiblemente, 1,4-fenileno, 2,5-tiofeno-di-ilo, 3,6-piridina-di-ilo) opcionalmente sustituido con de 1 a 3 (preferiblemente 1 o 2) sustituyentes seleccionados de

(1) un átomo de halógeno (preferiblemente, un átomo de flúor),

(2) nitro,

(3) alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con de 1 a 3 átomos de halógeno (preferiblemente, metilo, trifluorometilo), y

(4) alcoxilo C₁₋₆ (preferiblemente, metoxilo). Cuando el número de sustituyentes es de dos o más, los sustituyentes respectivos pueden ser iguales o diferentes.

Se prefiere en particular fenileno opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno (preferiblemente, un átomo de flúor).

B es acilo o un grupo heterocíclico de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido.

El “acilo” para B es, por ejemplo, un grupo representado por la fórmula: -COR^A, -CO-OR^A, -SO₂R^A, -SOR^A, -CO-NR^AR^B o -CS-NR^AR^B en donde R^A es un átomo de hidrógeno, hidroxilo, un grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido, un amino opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido; y cada uno de R^A y R^B es un átomo de hidrógeno, un grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, o R^A y R^B pueden formar, junto con el átomo de nitrógeno unido con el mismo, un heterociclo que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido y similares.

Los ejemplos del “grupo hidrocarburo” del “grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido” para R^A, R^{A'} o R^B incluyen alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, alquilideno C₁₋₃, cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalquenilo C₃₋₁₀ (por ejemplo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, etc.), cicloalcadienilo C₄₋₁₀ (por ejemplo, 2,4-ciclopentadienilo, 1,3-ciclohexadienilo, etc.), arilo C₆₋₁₄, aralquilo C₇₋₁₆, arilalquenilo C₈₋₁₃ (por ejemplo, feniletilo, fenilpropionilo, etc.), cicloalquilo C₃₋₁₀ (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, etc.) -alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, butilo, etc.) y similares.

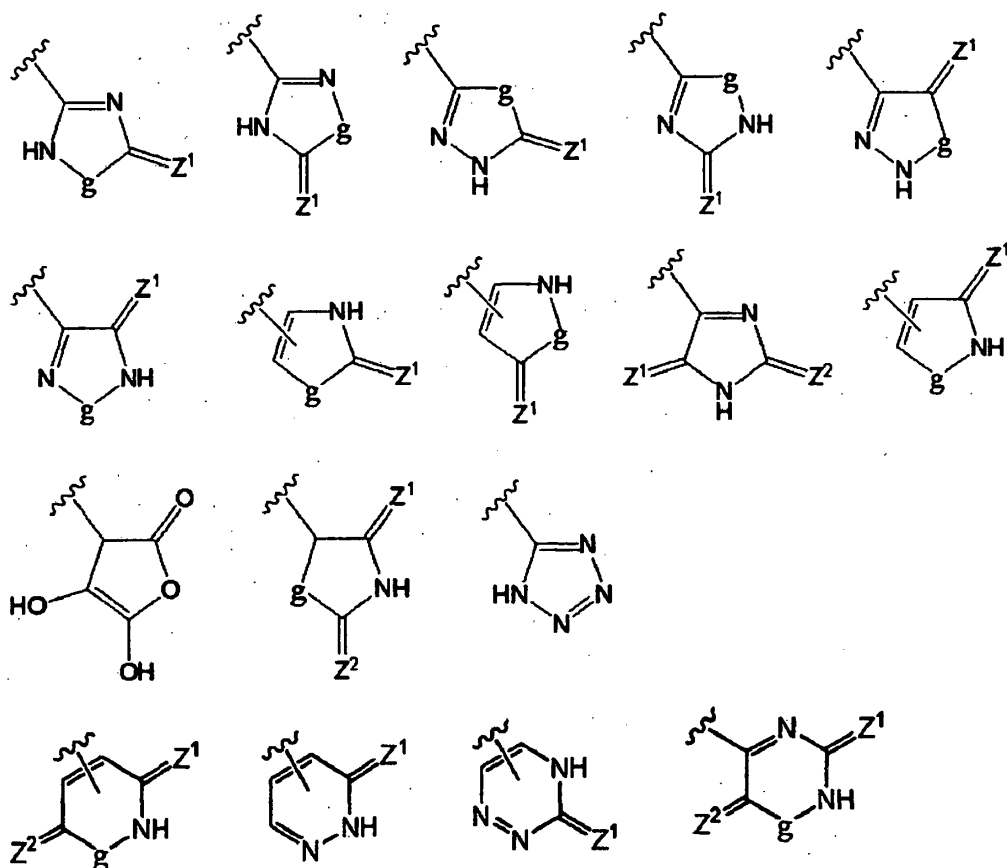
Cada uno del “grupo hidrocarburo” del “grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido” y el “amino” del “amino opcionalmente sustituido” para R^A, R^{A'} o R^B puede estar sustituido con de 1 a 5, preferiblemente de 1 a 3, sustituyentes seleccionados del “grupo sustituyente A” que se ha mencionado en lo que antecede.

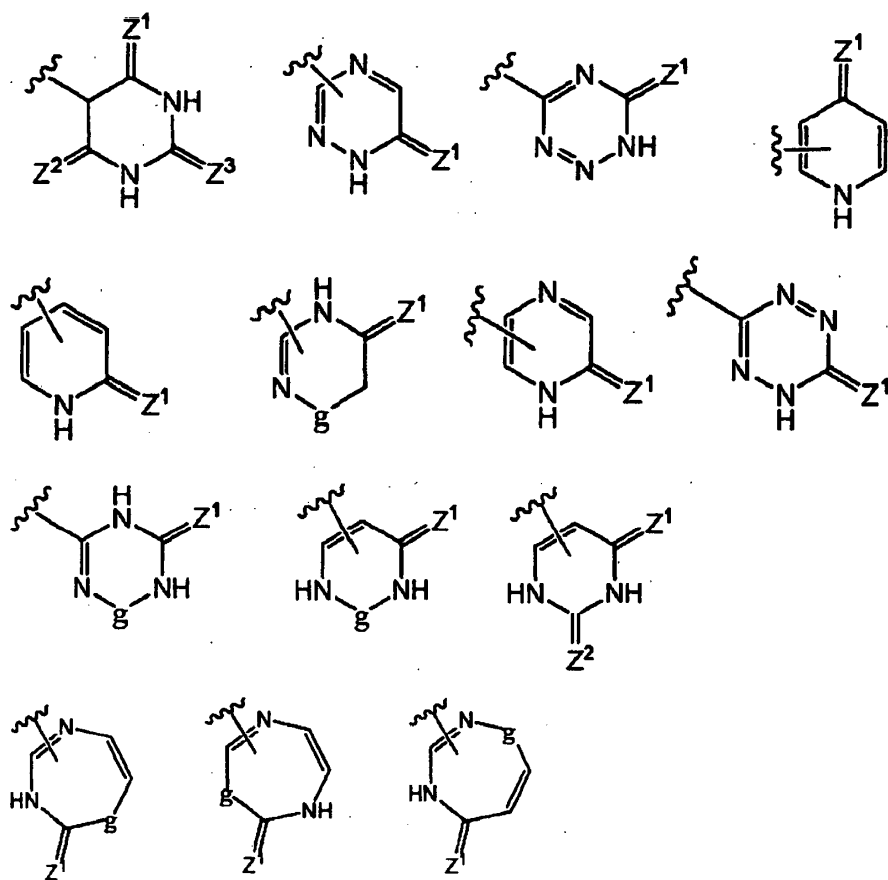
El "grupo heterocíclico" del "grupo heterocíclico opcionalmente sustituido" para R^A , R^A o R^B tiene, opcionalmente, de 1 a 5, preferiblemente de 1 a 3, sustituyentes en posiciones sustituibles. Los ejemplos de tal sustituyente incluyen los similares a los sustituyentes que se han mencionado en lo que antecede ejemplificados como los sustituyentes del "grupo cíclico no aromático de 3 a 10 miembros" del "grupo cíclico no aromático de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido" para R^1 y el "grupo cíclico aromático de 5 o 6 miembros" del "grupo cíclico aromático de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido" para R^1 .

Los ejemplos del "heterociclo que contiene nitrógeno" del "heterociclo que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido" formado opcionalmente por R^A y R^B junto con el átomo de nitrógeno unido con el mismo incluyen azetidina, pirrolidina, imidazolidina, pirazolidina, piperidina, homopiperidina, piperazina, homopiperazina, morfolina, homomorfina, tiomorfina, tihomomorfina, dihidrobenzoxazina (por ejemplo, 3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina), 1,2,3,4-tetrahidroquinolina, 7-aza-biciclo[2.2.1]heptano y similares.

El "heterociclo que contiene nitrógeno" tiene, opcionalmente, de 1 a 5, preferiblemente de 1 a 3, sustituyentes en posiciones sustituibles. Los ejemplos de tal sustituyente incluyen los similares a los sustituyentes que se han mencionado en lo que antecede ejemplificados como los sustituyentes del "grupo cíclico no aromático de 3 a 10 miembros" del "grupo cíclico no aromático de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido" para R^1 y el "grupo cíclico aromático de 5 o 6 miembros" del "grupo cíclico aromático de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido" para R^1 . Cuando el número de sustituyentes es de dos o más, los sustituyentes respectivos pueden ser iguales o diferentes.

Los ejemplos del "grupo heterocíclico de 3 a 10 miembros" del "grupo heterocíclico de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido" para B incluyen un grupo heterocíclico monocíclico de 3 a 10 miembros (preferiblemente, de 5 o 6 miembros) (preferiblemente, un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno que tiene un átomo de hidrógeno protonizable), que contiene uno o más de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre (preferiblemente, un átomo de nitrógeno), o un grupo que puede convertirse en tal grupo. Los ejemplos del "grupo heterocíclico de 3 a 10 miembros" incluyen los grupos representados por las siguientes fórmulas:

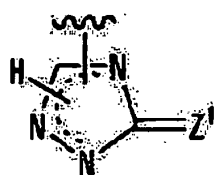




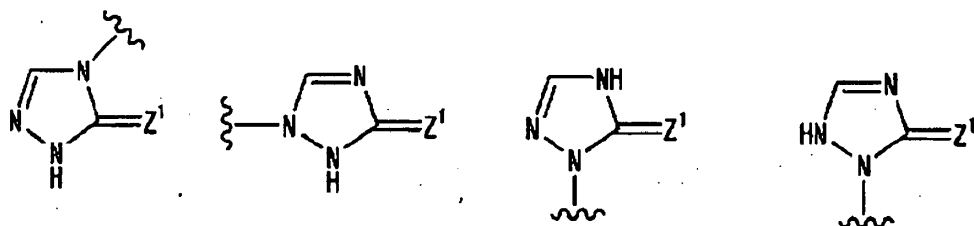
- 5 en donde g es $-\text{CH}_2-$, $-\text{NR}^9$, $-\text{O}-$ o $-\text{S}(\text{O})_m-$ en donde m es un entero de 0, 1 o 2 y R^9 es un átomo de hidrógeno o un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido; y cada uno de Z^1 , Z^2 y Z^3 es independientemente un átomo de oxígeno o un átomo de azufre opcionalmente oxidado (preferiblemente un átomo de oxígeno o un átomo de azufre, más preferiblemente un átomo de oxígeno), y similares.

- 10 La unión de "grupo heterocíclico de 3 a 10 miembros" del "grupo heterocíclico de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido" para B y fenilo puede ser no solo la unión de carbono-carbono que se muestra en las fórmulas que se han mencionado en lo que antecede sino también un enlace a través de un átomo de nitrógeno cuando el "grupo heterocíclico de 3 a 10 miembros" contiene una pluralidad de átomos de nitrógeno.

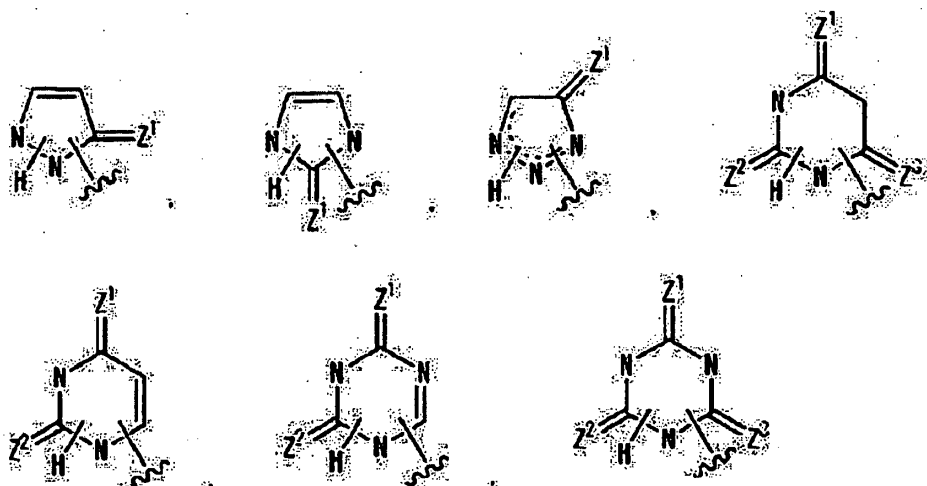
Por ejemplo, cuando el "grupo heterocíclico de 3 a 10 miembros" es



- 15 en donde cada símbolo es como se ha definido en lo que antecede, la unión incluye, de forma específica



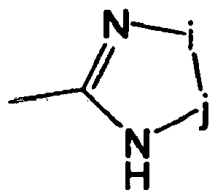
en donde cada símbolo es como se ha definido en lo que antecede, y similares. Los ejemplos de otro "grupo heterocíclico de 3 a 10 miembros" unido con través de un átomo de nitrógeno incluyen los grupos representados por



en donde cada símbolo es como se ha definido en lo que antecede, y similares.

- 5 El "grupo heterocíclico de 3 a 10 miembros" es, preferiblemente, un grupo que tiene, de forma simultánea, un grupo -NH o grupo -OH como un donante de protones, y carbonilo, tiocarbonilo, sulfinilo y similares como un aceptador de protones tal como oxadiazol y tiadiazol. Como el "grupo heterocíclico de 3 a 10 miembros", se prefiere un grupo heterocíclico monocíclico de 5 o 6 miembros (más preferiblemente 5 miembros).

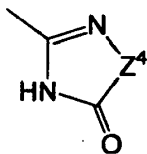
El "grupo heterocíclico de 3 a 10 miembros" es, preferiblemente, un grupo representado por la fórmula:



- 10 en donde i es -O- o -S-, j es -C(=O)-, -C(=S)- o -S(O)_m-, y m es un entero de 0, 1 o 2

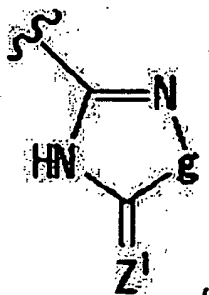
(preferiblemente, 4,5-dihidro-5-oxo-1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 4,5-dihidro-5-tioxo-1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 4,5-dihidro-5-oxo-1,2,4-tiadiazol-3-ilo).

El "grupo heterocíclico de 3 a 10 miembros" es, más preferiblemente, un grupo representado por la fórmula:

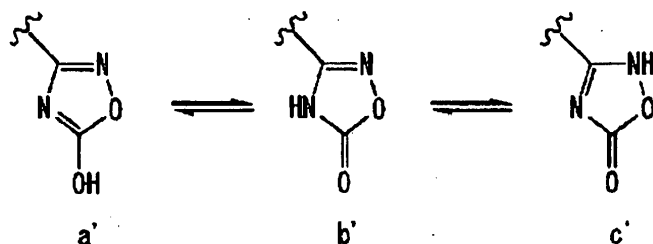


- 15 en donde Z⁴ es un átomo de oxígeno o un átomo de azufre.

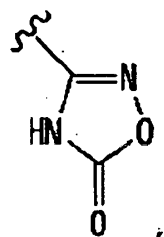
El "grupo heterocíclico de 3 a 10 miembros" puede tener un tautómero. Cuando, por ejemplo, Z¹=O, g=O en la siguiente fórmula:



3 tautómeros de a', b' y c' a continuación



se encuentran presentes. En la presente memoria descriptiva, cuando el "grupo heterocíclico de 3 a 10 miembros" está representado, por ejemplo, por la siguiente fórmula:

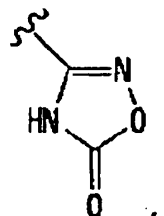


5

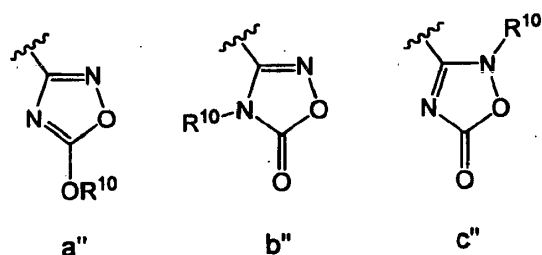
el grupo contiene cualquier tautómero de los a', b' y c' que se han mencionado en lo que antecede. De forma análoga, los diversos "grupos heterocíclicos de 3 a 10 miembros" que se han mencionado en lo que antecede también contienen cualquiera de tales tautómeros posibles.

10 El "grupo heterocíclico de 3 a 10 miembros" del "grupo heterocíclico de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido" para B tiene, opcionalmente, de 1 a 5, preferiblemente de 1 a 3, sustituyentes en posiciones sustituibles. Cuando el número de sustituyentes es de dos o más, los sustituyentes respectivos pueden ser iguales o diferentes.

Por ejemplo, cuando el "grupo heterocíclico de 3 a 10 miembros" está representado por la siguiente fórmula:



el grupo tiene, opcionalmente, sustituyentes en las posiciones que se muestran mediante las siguientes fórmulas:



15

en donde R^{10} es un sustituyente. De forma análoga, los diversos "grupos heterocíclicos de 3 a 10 miembros" que se han mencionado en lo que antecede tienen, opcionalmente, de 1 a 5, preferiblemente de 1 a 3, sustituyentes en posiciones sustituibles en todos los tautómeros de los mismos.

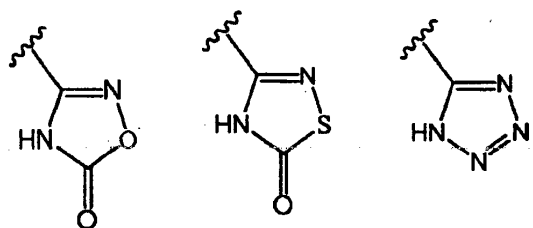
20 Los ejemplos del sustituyente que tiene, opcionalmente, el "grupo heterocíclico de 3 a 10 miembros" incluyen un grupo representado por la fórmula $-CH(R^{11})-OCOR^{12}$ en donde R^{11} es un átomo de hidrógeno, alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, etc.), alqueno C_{2-6} o cicloalquilo C_{3-8} (por ejemplo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, etc.), y R^{12} es alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, etc.), alqueno C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-8} (por ejemplo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, etc.), alquilo C_{1-3} sustituido con cicloalquilo C_{3-8} (por ejemplo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, etc.) o arilo C_{6-14} opcionalmente sustituido (por ejemplo, fenilo, etc.) (por ejemplo, bencilo, p-clorobencilo, fenetilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo, etc.), alqueno C_{2-3} (por ejemplo, vinilo, propenilo, alilo, isopropenilo, etc.) sustituido con cicloalquilo C_{3-8} o arilo C_{6-14}

25

opcionalmente sustituido (por ejemplo, fenilo, etc.) (por ejemplo, cinnamilo, etc.), arilo C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido (por ejemplo, fenilo, p-tolilo, naftilo, etc.), alcoxilo C₁₋₆ (por ejemplo, metoxilo, etoxilo, propoxilo, isopropoxilo, butoxilo, isobutoxilo, sec-butoxilo, terc-butoxilo, pentiloxilo, isopentiloxilo, neopentiloxilo, etc.), alquenilo C₂₋₈-oxilo (por ejemplo, aliloxilo, isobuteniloxilo, etc.), cicloalquilo C₃₋₈-oxilo (por ejemplo, ciclopentiloxilo, ciclohexiloxilo, cicloheptiloxilo, etc.), alcoxilo C₁₋₃ (por ejemplo, metoxilo, etoxilo, propoxilo, isopropoxilo) sustituido con cicloalquilo C₃₋₈ (por ejemplo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, etc.) o arilo C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido (por ejemplo, fenilo, etc.) (por ejemplo, benciloxilo, fenetiloxilo, ciclopentilmetiloxilo, ciclohexilmetiloxilo, etc.), alquenilo C₂₋₃-oxilo (por ejemplo, viniloxilo, propeniloxilo, aliloxilo, isopropeniloxilo, etc.) sustituido con cicloalquilo C₃₋₈ (por ejemplo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, etc.) o arilo C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido (por ejemplo, fenilo, etc.) (por ejemplo, cinnamiloxilo, etc.) o arilo C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido (por ejemplo, fenoxilo, p-nitrofenoxilo, naftoxilo, etc.); alquilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, alquilo C₁₋₆) (por ejemplo, metilo, triclorometilo, trifluorometilo, trifenilmetilo, etc.); acilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, alcanilo C₂₋₅, benzoilo opcionalmente sustituido, etc.); un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, etc.); nitro; ciano; alcoxilo C₁₋₆; amino; alquilo C₁₋₆-amino (por ejemplo, metilamino, etc.); di(alquilo C₁₋₆)amino (por ejemplo, dimetilamino, etc.) y similares.

Los ejemplos específicos del sustituyente incluyen alilo, metilo, etilo, propilo, terc-butilo, metoximetilo, trifenilmetilo, cianoetilo, acetilo, propionilo, pivaloiloximetilo, 1-(ciclohexiloxycarbonilo)etilo, 5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-ilmetilo, acetoximetilo, propioniloximetilo, butiriloximetilo, isobutiriloximetilo, 1-(etoxicarbonilo)etilo, 1-(acetiloxi)etilo, 1-(isobutiriloxi)etilo, ciclohexilcarboniloximetilo, benzoiloximetilo, cinnamilo, ciclopentilcarboniloximetilo y similares. Como el sustituyente, los que se retiran con facilidad bajo unas condiciones biológicas, a saber, fisiológicas (por ejemplo, se prefieren reacciones biológicas tales como oxidación, reducción o hidrólisis y similares por enzimas en el cuerpo, etc.), o de forma química.

B es, preferiblemente, un grupo heterocíclico de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido, y más preferiblemente un grupo heterocíclico de 3 a 10 miembros. Se prefieren, en particular, los grupos representados por las siguientes fórmulas:



cada uno de X, Y y Z es independientemente CR⁴ en donde R⁴ es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, un alcoxilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido o un cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido, o un átomo de nitrógeno.

El "cicloalquilo C₃₋₆" del "cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido" para R⁴ está opcionalmente sustituido con de 1 a 5, preferiblemente de 1 a 3, sustituyentes seleccionados de los grupos sustituyentes ejemplificados como los sustituyentes del "grupo sustituyente B" que se ha mencionado en lo que antecede. Cuando el número de sustituyentes es de dos o más, los sustituyentes respectivos pueden ser iguales o diferentes.

R⁴ es preferiblemente (a) un átomo de hidrógeno; (b) un átomo de halógeno (preferiblemente, un átomo de flúor); (c) alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo, un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de bromo) y alcoxilo C₁₋₆ (por ejemplo, metoxilo) (por ejemplo, metilo, bromometilo, trifluorometilo, hidroximetilo, metoximetilo); (d) cicloalquilo C₃₋₆ (por ejemplo, ciclopropilo), y similares. Cuando el número de sustituyentes es de dos o más, los sustituyentes respectivos pueden ser iguales o diferentes.

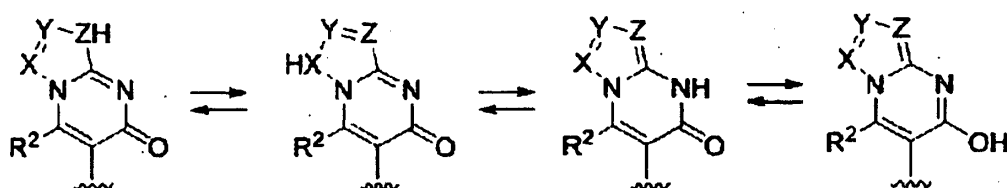
Preferiblemente, X es un átomo de nitrógeno, Y y Z son CR⁴ en donde R⁴ es (a) un átomo de hidrógeno; (b) un átomo de halógeno (preferiblemente, un átomo de flúor); (c) alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo, un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de bromo) y alcoxilo C₁₋₆ (por ejemplo, metoxilo) (por ejemplo, metilo, bromometilo, trifluorometilo, hidroximetilo, metoximetilo); (d) cicloalquilo C₃₋₆ (por ejemplo, ciclopropilo) y similares. Cuando el número de sustituyentes es de dos o más, los sustituyentes respectivos pueden ser iguales o diferentes.

En otra realización preferible, X y Z son átomos de nitrógeno, Y es CR⁴ en donde R⁴ es (a) un átomo de hidrógeno; (b) un átomo de halógeno (preferiblemente, un átomo de flúor); (c) alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo, un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de bromo) y alcoxilo C₁₋₆ (por ejemplo, metoxilo) (por ejemplo, metilo, bromometilo, trifluorometilo, hidroximetilo, metoximetilo); (d) cicloalquilo C₃₋₆ (por ejemplo, ciclopropilo) y similares. Cuando el número de sustituyentes es de dos o más, los sustituyentes respectivos pueden ser iguales o diferentes.

En otra realización preferible, X e Y son átomos de nitrógeno, Z es CR⁴ en donde R⁴ es (a) un átomo de hidrógeno; (b) un átomo de halógeno (preferiblemente, un átomo de flúor); (c) alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo, un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de bromo) y alcoxilo C₁₋₆ (por ejemplo, metoxilo) (por ejemplo, metilo, bromometilo, trifluorometilo, hidroximetilo, metoximetilo); (d) cicloalquilo C₃₋₆ (por ejemplo, ciclopropilo) y similares. Cuando el número de sustituyentes es de dos o más, los sustituyentes respectivos pueden ser iguales o diferentes.

En otra realización preferible, X es CR⁴ en donde R⁴ es (a) un átomo de hidrógeno; (b) un átomo de halógeno (preferiblemente, un átomo de flúor); (c) alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo, un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de bromo) y alcoxilo C₁₋₆ (por ejemplo, metoxilo) (por ejemplo, metilo, bromometilo, trifluorometilo, hidroximetilo, metoximetilo); (d) cicloalquilo C₃₋₆ (por ejemplo, ciclopropilo) y similares. Cuando el número de sustituyentes es de dos o más, los sustituyentes respectivos pueden ser iguales o diferentes, e Y y Z son átomos de nitrógeno.

Las partes que se muestran mediante las siguientes fórmulas en un compuesto representado por la fórmula (I) pueden contener los tautómeros que se muestran en lo sucesivo.

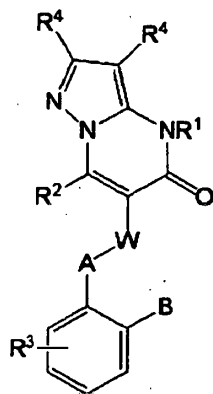


Todos estos tautómeros están, en su totalidad, abarcados en el alcance de un compuesto representado por la fórmula (I).

Los siguientes compuestos son realizaciones preferibles de un compuesto representado por la fórmula (I).

[Compuesto A1]

un compuesto representado por la fórmula:



en donde

R¹ es un átomo de hidrógeno, un alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, un anillo no aromático de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido o un anillo aromático de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido,

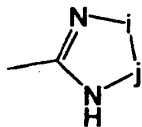
R² es un alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido,

R³ es un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno,

W es alquileno C₁₋₄,

A es un fenileno opcionalmente sustituido, un tiofeno-di-ilo opcionalmente sustituido o un piridina-di-ilo opcionalmente sustituido,

B es un grupo representado por la fórmula:

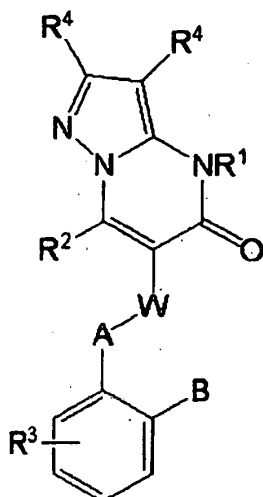


en donde i es -O- o -S-, j es -C(=O)-, -C(=S)- o -S(O)_m-, y m es un entero de 0, 1 o 2 (preferiblemente, 4,5-dihidro-5-oxo-1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 4,5-dihidro-5-tioxo-1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 4,5-dihidro-5-oxo-1,2,4-tiadiazol-3-ilo), o tetrazolilo y

cada uno de dos R⁴ es independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, un alcoxilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido o un cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido; o una sal del mismo.

[Compuesto A2]

Un compuesto representado por la fórmula:



en donde R¹ es

[1] un átomo de hidrógeno,

[2] alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en

(1) un átomo de halógeno,

(2) hidroxilo,

(3) alcoxilo C₁₋₆ opcionalmente halogenado,

(4) carboxilo opcionalmente sustituido con alcoxilo C₁₋₆,

(5) alquilo C₁₋₆-carbonilo opcionalmente sustituido con de 1 a 3 átomos de halógeno,

(6) cicloalquilo C₃₋₁₀-carbonilo,

(7) arilo C₆₋₁₄-carbonilo opcionalmente sustituido con de 1 a 3 átomos de halógeno,

(8) carbamóilo,

(9) un grupo cíclico de 3 a 14 miembros (preferiblemente, ciclopropilo, ciclohexilo, fenilo, piridilo, oxetanilo, benzoimidazolilo (por ejemplo, benzoimidazol-2-ilo)) opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en (a) un átomo de halógeno, (b) alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con hidroxilo, (c) arilo C₆₋₁₄, (d) alcoxilo C₁₋₆ y (e) alquilo C₁₋₆-carbonilo, y

(10) alcoxilo C₁₋₆-imino,

[3] un grupo cíclico no aromático de 3 a 10 miembros (preferiblemente, ciclobutilo, ciclohexilo (el ciclohexilo puede formar, junto con el anillo formado por dos sustituyentes, un grupo espirocíclico (por ejemplo, 1,4-

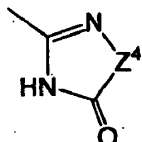
dioxaespiro[4.5]dec-8-ilo)), ciclohexenilo, tetrahidrofurilo, piperidilo (por ejemplo, piperidin-4-ilo), tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, tetrahidroindazolilo (por ejemplo, 4,5,6,7-tetrahidroindazol-5-ilo), adamantilo, oxepanilo (por ejemplo, oxepan-4-ilo)) opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en

- 5
 - (1) oxo,
 - (2) hidroxilo,
 - (3) amino opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados de
 - (a) alquilo C₁₋₆, y
 - (b) un grupo heterocíclico de 5 o 6 miembros,
- 10
 - (4) ciano,
 - (5) alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
 - (a) hidroxilo,
 - (b) un átomo de halógeno,
 - (c) alcoxilo C₁₋₆, y
 - (d) un grupo heterocíclico de 5 o 6 miembros,
- 15
 - (6) arilo C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido con hidroxilo,
 - (7) aralquilo C₇₋₁₆,
 - (8) un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆,
 - (9) alcoxilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados de
 - (a) un átomo de halógeno,
 - (b) hidroxilo,
 - (c) cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con hidroxilo, hidroxilo, carbamoilo y ciano,
- 20
 - (d) alcoxilo C₁₋₆,
 - (e) ciano,
 - (f) alquilo C₁₋₆-carbonilo opcionalmente sustituido con de 1 a 3 átomos de halógeno,
 - (g) cicloalquilo C₃₋₁₀-carbonilo,
 - (h) carbamoilo,
- 25
 - (i) alcoxilo C₁₋₆-imino,
 - (j) alquilo C₁₋₆-tio,
 - (k) alquilo C₁₋₆-sulfonilo,
 - (l) alquilo C₁₋₆-carboniloxilo,
 - (m) cicloalquilo C₃₋₆-oxilo opcionalmente sustituido con hidroxilo, y
- 30
 - (n) un grupo heterocíclico de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆ y oxo,
- 35
 - (10) alquenilo C₂₋₆-oxilo opcionalmente sustituido con hidroxilo,
 - (11) cicloalquilo C₃₋₁₀-oxilo opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en

- (a) oxo,
(b) hidroxilo, y
(c) alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con hidroxilo,
(12) arilo C₆₋₁₄-oxilo opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
5 (a) hidroxilo,
(b) alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con hidroxilo,
(c) alquilo C₁₋₆-carbonilo, y
(d) alcoxilo C₁₋₆,
10 (13) heterociclilo de 5 o 6 miembros-oxilo opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
(a) hidroxilo, y
(b) alquilo C₁₋₆,
(14) alquilo C₁₋₆-carboniloxilo opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
15 (a) hidroxilo, y
(b) alquilo C₁₋₆-carboniloxilo,
(15) carboxilo opcionalmente sustituido con alcoxilo C₁₋₆,
(16) alquilo C₁₋₆-carbonilo,
(17) arilo C₆₋₁₄-carbonilo opcionalmente sustituido con alcoxilo C₁₋₆,
20 (18) heterociclilo de 5 o 6 miembros-carbonilo,
(19) carbamoilo,
(20) alquilideno C₁₋₃ opcionalmente sustituido con hidroxilo, y
(21) imino (=NH) opcionalmente sustituido con
25 (a) alcoxilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con hidroxilo, o
(b) heterociclilo de 5 o 6 miembros-oxilo, o
[4] un grupo cíclico aromático de 5 o 6 miembros (preferiblemente, fenilo, tienilo) opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en
(1) un átomo de halógeno,
(2) alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con hidroxilo,
30 (3) alcoxilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
(a) hidroxilo, y
(b) alquilo C₁₋₆-carbonilo, y
(4) alquilo C₁₋₆-carbonilo,
R² es alquilo C₁₋₆,
35 R³ es un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno,
W es alquileno C₁₋₄,
A es fenileno, tiofeno-di-ilo o piridina-di-ilo opcionalmente sustituido con de 1 a 3 (preferiblemente 1 o 2) sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en

- (1) un átomo de halógeno,
- (2) nitro,
- (3) alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con de 1 a 3 átomos de halógeno, y
- (4) alcoxilo C₁₋₆,

5 B es un grupo representado por la fórmula:

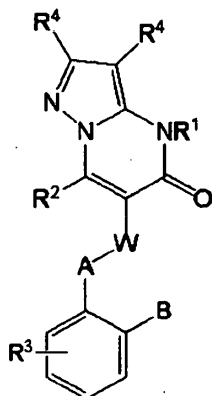


en donde Z⁴ es un átomo de oxígeno o un átomo de azufre, o tetrazolilo, y

10 cada uno de dos R⁴ es independientemente (a) un átomo de hidrógeno, (b) un átomo de halógeno, (c) alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo, un átomo de halógeno y alcoxilo C₁₋₆ o (d) cicloalquilo C₃₋₆, o una sal del mismo.

[Compuesto A3]

Un grupo representado por la fórmula:



en donde

15 R¹ es

[1] un grupo cíclico no aromático de 3 a 10 miembros (preferiblemente, ciclohexilo (el ciclohexilo puede formar, junto con el anillo formado por dos sustituyentes, un grupo espirocíclico (por ejemplo, 1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-ilo)), tetrahidropirano) opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en

20 (1) oxo,
(2) hidroxilo,
(3) alcoxilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados de

(a) un átomo de halógeno,
(b) hidroxilo,
25 (c) cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido con hidroxilo,
(d) alquilo C₁₋₆-carbonilo opcionalmente sustituido con de 1 a 3 átomos de halógeno, y
(e) cicloalquilo C₃₋₁₀-carbonilo,

(4) cicloalquilo C₃₋₁₀-oxilo opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en

(a) hidroxilo, y

(b) alquilo C₁₋₆, y

(5) alquilo C₁₋₆-carboniloxilo opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) hidroxilo, y

5 (b) alquilo C₁₋₆-carboniloxilo, o

[2] anillo aromático de 5 o 6 miembros (preferiblemente, fenilo) opcionalmente sustituido con alcoxilo C₁₋₆,

R² es alquilo C1-6,

R³ es un átomo de hidrógeno,

W es metileno o -CH(CH₃)-,

10 A es fenileno o piridina-di-ilo opcionalmente sustituido con de 1 a 3 (preferiblemente 1 o 2) sustituyentes seleccionados de

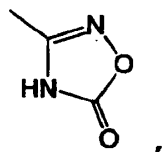
(1) un átomo de halógeno,

(2) nitro,

(3) alquilo C₁₋₆, y

15 (4) alcoxilo C₁₋₆,

B es un grupo representado por la fórmula:

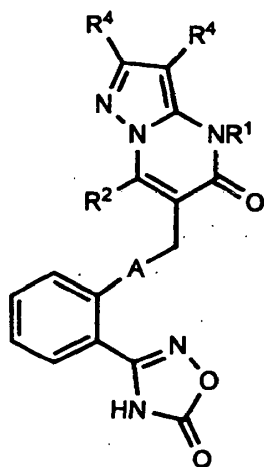


o tetrazoliilo, y

20 cada uno de dos R⁴ es independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, o alquilo C₁₋₆, o una sal del mismo.

[Compuesto A4]

Un compuesto representado por la fórmula:



en donde

25 R¹ es cicloalquilo C₃₋₈ opcionalmente sustituido con alcoxilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con

1) un átomo de halógeno,

2) ciano,

3) hidroxilo, o

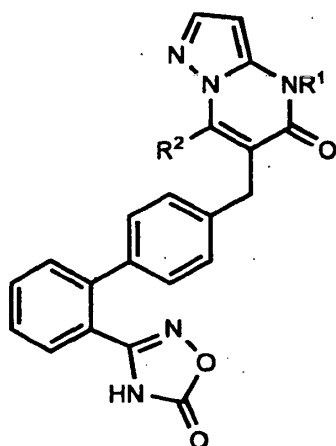
4) alcoxilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno,

R^2 es alquilo C_{1-6} ,

- 5 A es fenileno opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno, y cada uno de R^4 es independientemente un átomo de hidrógeno o metilo, o una sal del mismo.

[Compuesto A5]

Un compuesto representado por la fórmula:



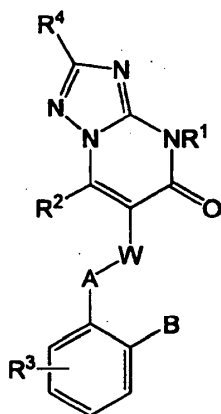
- 10 en donde

R^1 es ciclohexilo opcionalmente sustituido con alcoxilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con hidroxilo, y

R^2 es alquilo C_{1-6} , o una sal del mismo.

[Compuesto B1]

Un compuesto representado por la fórmula:



- 15

en donde

R^1 es un átomo de hidrógeno, un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, un anillo no aromático de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido o un anillo aromático de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido,

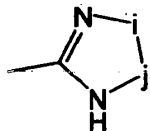
R^2 es un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido,

- 20 R^3 es un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno,

W es alquilenos C_{1-4} ,

A es un fenileno opcionalmente sustituido, un tiofeno-di-ilo opcionalmente sustituido o un piridina-di-ilo opcionalmente sustituido,

B es un grupo representado por la fórmula:

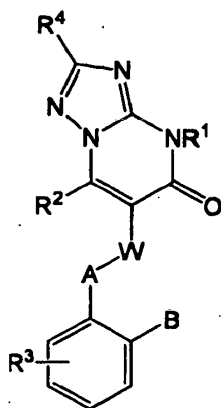


- 5 en donde i es -O- o -S-, j es -C(=O)-, -C(=S)- o -S(O)_m-, y m es un entero de 0, 1 o 2 (preferiblemente, 4,5-dihidro-5-oxo-1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 4,5-dihidro-5-tioxo-1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 4,5-dihidro-5-oxo-1,2,4-tiadiazol-3-ilo), o tetrazolilo, y

R⁴ es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, un alcoxilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido o un cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido, o una sal del mismo.

10 [Compuesto B2]

Un compuesto representado por la fórmula:



en donde

R¹ es

- 15 [1] un átomo de hidrógeno,
 [2] alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en
- (1) un átomo de halógeno,
 - (2) hidroxilo,
 - (3) alcoxilo C₁₋₆ opcionalmente halogenado,
 - (4) carboxilo opcionalmente sustituido con alcoxilo C₁₋₆,
 - (5) alquilo C₁₋₆-carbonilo opcionalmente sustituido con de 1 a 3 átomos de halógeno,
 - (6) cicloalquilo C₃₋₁₀-carbonilo,
 - (7) arilo C₆₋₁₄-carbonilo opcionalmente sustituido con de 1 a 3 átomos de halógeno,
 - (8) carbamoilo,
 - (9) un grupo cíclico de 3 a 14 miembros (preferiblemente, ciclopropilo, ciclohexilo, fenilo, piridilo, oxetanilo, benzoimidazolilo (por ejemplo, benzoimidazol-2-ilo)) opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en (a) un átomo de halógeno, (b) alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con hidroxilo, (c) arilo C₆₋₁₄, (d) alcoxilo C₁₋₆ y (e) alquilo C₁₋₆-carbonilo, y
 - (10) alcoxilo C₁₋₆-imino,
- 20
- 25
- 30 [3] un grupo cíclico no aromático de 3 a 10 miembros (preferiblemente, ciclobutilo, ciclohexilo, ciclohexenilo,

tetrahidrofurilo, piperidilo (por ejemplo, piperidin-4-ilo), tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, tetrahidroindazolilo (por ejemplo, 4,5,6,7-tetrahidroindazol-5-ilo), adamantilo, oxepanilo (por ejemplo, oxepan-4-ilo)) opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en

- (1) oxo,
- 5 (2) hidroxilo,
- (3) amino opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados de
 - (a) alquilo C₁₋₆, y
 - (b) un grupo heterocíclico de 5 o 6 miembros,
- (4) ciano,
- 10 (5) alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
 - (a) hidroxilo,
 - (b) un átomo de halógeno,
 - (c) alcoxilo C₁₋₆, y
 - (d) un grupo heterocíclico de 5 o 6 miembros,
- 15 (6) arilo C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido con hidroxilo,
- (7) aralquilo C₇₋₁₆,
- (8) un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆,
- (9) alcoxilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados de
 - (a) un átomo de halógeno,
 - 20 (b) hidroxilo,
 - (c) cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con hidroxilo, hidroxilo, carbamoilo y ciano,
 - (d) alcoxilo C₁₋₆,
 - 25 (e) ciano,
 - (f) alquilo C₁₋₆-carbonilo opcionalmente sustituido con de 1 a 3 átomos de halógeno,
 - (g) cicloalquilo C₃₋₁₀-carbonilo,
 - (h) carbamoilo,
 - (i) alcoxilo C₁₋₆-imino,
 - 30 (j) alquilo C₁₋₆-tio,
 - (k) alquilo C₁₋₆-sulfonilo,
 - (l) alquilo C₁₋₆-carboniloxilo,
 - (m) cicloalquilo C₃₋₆-oxilo opcionalmente sustituido con hidroxilo, y
 - 35 (n) un grupo heterocíclico de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆ y oxo,
 - (10) alquenilo C₂₋₆-oxilo opcionalmente sustituido con hidroxilo,
 - (11) cicloalquilo C₃₋₁₀-oxilo opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en
 - (a) oxo,

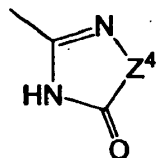
- (b) hidroxilo, y
- (c) alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con hidroxilo,
- (12) arilo C₆₋₁₄-oxilo opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
- (a) hidroxilo,
- 5 (b) alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con hidroxilo,
- (c) alquilo C₁₋₆-carbonilo, y
- (d) alcoxilo C₁₋₆,
- (13) heterociclilo de 5 o 6 miembros-oxilo opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
- 10 (a) hidroxilo, y
- (b) alquilo C₁₋₆,
- (14) alquilo C₁₋₆-carboniloxilo opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
- (a) hidroxilo, y
- 15 (b) alquilo C₁₋₆-carboniloxilo,
- (15) carboxilo opcionalmente sustituido con alcoxilo C₁₋₆,
- (16) alquilo C₁₋₆-carbonilo,
- (17) arilo C₆₋₁₄-carbonilo opcionalmente sustituido con alcoxilo C₁₋₆,
- (18) heterociclilo de 5 o 6 miembros-carbonilo,
- 20 (19) carbamoilo,
- (20) alquilideno C₁₋₃ opcionalmente sustituido con hidroxilo, y
- (21) imino (=NH) opcionalmente sustituido con
- (a) alcoxilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con hidroxilo, o
- (b) heterociclilo de 5 o 6 miembros-oxilo, o
- 25 [4] anillo aromático de 5 o 6 miembros (preferiblemente, fenilo, tienilo) opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en
- (1) un átomo de halógeno,
- (2) alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con hidroxilo,
- (3) alcoxilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
- 30 (a) hidroxilo, y
- (b) alquilo C₁₋₆-carbonilo, y
- (4) alquilo C₁₋₆-carbonilo,
- R² es alquilo C₁₋₆,
- R³ es un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno,
- 35 W es alquileo C₁₋₄,
- A es fenileno, tiofeno-di-ilo o piridina-di-ilo opcionalmente sustituido con de 1 a 3 (preferiblemente 1 o 2) sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en
- (1) un átomo de halógeno,

(2) nitro,

(3) alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con de 1 a 3 átomos de halógeno, y

(4) alcoxilo C₁₋₆,

B es un grupo representado por la fórmula:



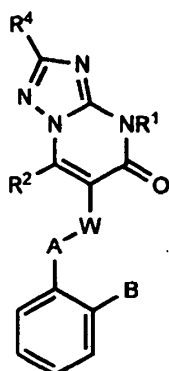
5

en donde Z⁴ es un átomo de oxígeno o un átomo de azufre, o tetrazolilo, y

R⁴ es (a) un átomo de hidrógeno, (b) un átomo de halógeno, (c) alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo, un átomo de halógeno y alcoxilo C₁₋₆ o (d) cicloalquilo C₃₋₆, o una sal del mismo.

10 [Compuesto B3]

Un compuesto representado por la fórmula:



en donde

R¹ es

15 [1] un átomo de hidrógeno,

[2] alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en

(1) un átomo de halógeno,

(2) hidroxilo,

(3) alcoxilo C₁₋₆ opcionalmente halogenado,

20 (4) carboxilo opcionalmente sustituido con alcoxilo C₁₋₆,

(5) alquilo C₁₋₆-carbonilo opcionalmente sustituido con de 1 a 3 átomos de halógeno,

(6) cicloalquilo C₃₋₁₀-carbonilo,

(7) arilo C₆₋₁₄-carbonilo opcionalmente sustituido con de 1 a 3 átomos de halógeno,

(8) carbamoilo,

25 (9) un grupo cíclico de 3 a 14 miembros (preferiblemente, ciclopropilo, ciclohexilo, fenilo, piridilo, oxetanilo, benzoimidazolilo (por ejemplo, benzoimidazol-2-ilo)) opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con hidroxilo, arilo C₆₋₁₄, alcoxilo C₁₋₆ y alquilo C₁₋₆-carbonilo, y (10) alcoxilo C₁₋₆-imino,

30 [3] un grupo cíclico no aromático de 3 a 10 miembros (por ejemplo, ciclobutilo, ciclohexilo (el ciclohexilo

- 5 puede formar, junto con el anillo formado por dos sustituyentes, un grupo cíclico condensado opcionalmente sustituido o un grupo espirocíclico (por ejemplo, 4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-5-ilo, 1-oxaespiro[4.5]dec-8-ilo, 1,4-dioxaespiro[4.5]dec-8-ilo, 1,5-dioxaespiro[5.5]undec-9-ilo, 1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-8-ilo, tetrahydroespiro[ciclohexano-1,2'-furo[3,4-d][1,3]dioxol]-4-ilo, que está opcionalmente sustituido con de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en oxo, hidroxilo, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con hidroxilo y alquilideno C_{1-3})), ciclohexenilo, tetrahidrofurilo, piperidilo (por ejemplo, piperidin-4-ilo), tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopianilo, tetrahidroindazolilo (por ejemplo, 4,5,6,7-tetrahidroindazol-5-ilo), adamantilo, oxepanilo (por ejemplo, oxepan-4-ilo)) opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en
- 10 (1) oxo,
(2) hidroxilo,
(3) amino opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados de
(a) alquilo C_{3-6} , y
(b) un grupo heterocíclico de 5 o 6 miembros (preferiblemente, tetrahidropiranilo),
- 15 (4) ciano,
(5) alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
(a) hidroxilo,
(b) un átomo de halógeno,
(c) alcoxilo C_{1-6} , y
- 20 (d) un grupo heterocíclico de 5 o 6 miembros (preferiblemente, morfolino),
(6) arilo C_{6-14} opcionalmente sustituido con hidroxilo,
(7) aralquilo C_{7-16} ,
(8) un grupo heterocíclico (preferiblemente, morfolino, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolilo, 4,5-dihidroisoxazolilo, tetrahidropiranilo) opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-6} ,
- 25 (9) alcoxilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados de
(a) hidroxilo,
(b) cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con hidroxilo, hidroxilo, carbamoilo y ciano,
- 30 (c) alcoxilo C_{1-6} ,
(d) ciano,
(e) alquilo C_{1-6} -carbonilo opcionalmente sustituido con de 1 a 3 átomos de halógeno,
(f) carbamoilo,
(g) alcoxilo C_{1-6} -imino,
- 35 (h) alquilo C_{1-6} -tio,
(i) alquilo C_{1-6} -sulfonilo,
(j) alquilo C_{1-6} -carboniloxilo, y
- 40 (k) un grupo heterocíclico de 5 o 6 miembros (preferiblemente, morfolino, imidazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,4-triazolilo, tetrahidrofurilo) opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C_{1-6} y oxo,
(10) alquenilo C_{2-6} -oxilo opcionalmente sustituido con hidroxilo,
(11) cicloalquilo C_{3-10} -oxilo opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del

grupo que consiste en

- (a) oxo,
- (b) hidroxilo, y
- (c) alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con hidroxilo,

5 (12) arilo C₆₋₁₄-oxilo opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

- (a) hidroxilo,
- (b) alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con hidroxilo,
- (c) alquilo C₁₋₆-carbonilo, y
- (d) alcoxilo C₁₋₆,

10 (13) heterociclilo de 5 o 6 miembros-oxilo (preferiblemente, tetrahidrofuriloxilo, isoxazoliloxilo) opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

- (a) hidroxilo, y
- (b) alquilo C₁₋₆,

(14) carboxilo opcionalmente sustituido con alcoxilo C₁₋₆,

15 (15) arilo C₆₋₁₄-carbonilo opcionalmente sustituido con alcoxilo C₁₋₆,

(16) heterociclilo de 5 o 6 miembros-carbonilo (preferiblemente, tetrahidropiranilcarbonilo),

(17) carbamoilo,

(18) alquilideno C₁₋₃ opcionalmente sustituido con hidroxilo, y

(19) imino (=NH) opcionalmente sustituido con

20 (a) alcoxilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con hidroxilo, o

(b) heterociclilo de 5 o 6 miembros-oxilo (preferiblemente, tetrahidropiraniloxilo), o

[4] un anillo aromático de 5 o 6 miembros (preferiblemente, fenilo (el fenilo puede formar, junto con el anillo formado por dos sustituyentes, un grupo cíclico condensado opcionalmente sustituido o un grupo espirocíclico (por ejemplo, 2,3-dihidro-1-benzofuran-5-ilo opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆)), tienilo) opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en

25 (1) un átomo de halógeno,

(2) alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con hidroxilo, y

(3) alcoxilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) hidroxilo, y

30 (b) alquilo C₁₋₆-carbonilo,

R² es alquilo C₁₋₆,

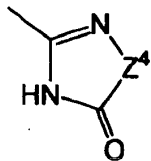
W es metileno o -CH(CH₃)-,

A es fenileno, tiofeno-di-y o piridina-di-ilo opcionalmente sustituido con de 1 a 3 (preferiblemente 1 o 2) sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en

35 (1) un átomo de halógeno, y

(2) alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con de 1 a 3 átomos de halógeno,

B es un grupo representado por la fórmula:

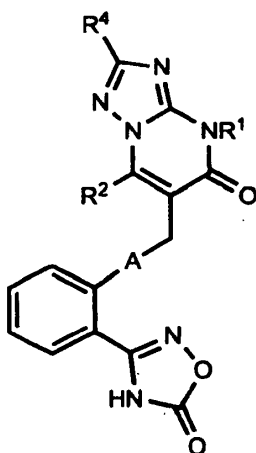


en donde Z^4 es un átomo de oxígeno o un átomo de azufre, o tetrazolilo, y

- 5 R^4 es (a) un átomo de hidrógeno, (b) un átomo de halógeno, (c) alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo, un átomo de halógeno y alcoxilo C_{1-6} o (d) cicloalquilo C_{3-6} , o una sal del mismo.

[Compuesto B4]

Un compuesto representado por la fórmula:



- 10 en donde

R^1 es cicloalquilo C_{3-8} opcionalmente sustituido con alcoxilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con

- 1) un átomo de halógeno,
- 2) ciano,
- 3) hidroxilo, o

- 15 4) alcoxilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno,

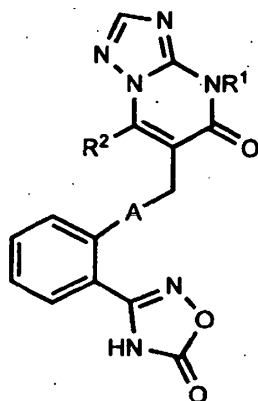
R^2 es alquilo C_{1-6} ,

A es fenileno opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno, y

R^4 es un átomo de hidrógeno o metilo, o una sal del mismo.

[Compuesto B5]

Un compuesto representado por la fórmula:

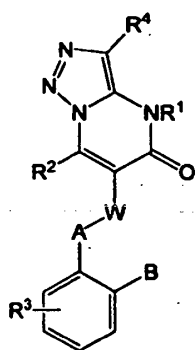


en donde

- 5 R¹ es ciclohexilo opcionalmente sustituido con alcoxilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con hidroxilo, R² es alquilo C₁₋₆, y A es fenileno opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno, o una sal del mismo.

[Compuesto C₁]

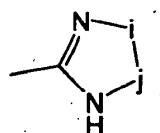
Un compuesto representado por la fórmula:



10

en donde

- R¹ es un átomo de hidrógeno, un alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, un anillo no aromático de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido o un anillo aromático de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido, más preferiblemente, un anillo no aromático de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido,
- 15 R² es un alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, R³ es un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno, W es alquilenos C₁₋₄, A es un fenileno opcionalmente sustituido, un tiofeno-di-ilo opcionalmente sustituido o un piridina-di-ilo opcionalmente sustituido,
- 20 B es un grupo representado por la fórmula:



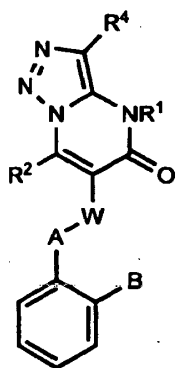
en donde i es -O- o -S-, j es -C(=O)-, -C(=S)- o -S(O)_m-, y m es un entero de 0, 1 o 2 (preferiblemente, 4,5-dihidro-5-

oxo-1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 4,5-dihidro-5-tioxo-1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 4,5-dihidro-5-oxo-1,2,4-tiadiazol-3-ilo), o tetrazolilo, y

R⁴ es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, un alcoxilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido o un cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido, o una sal del mismo.

5 [Compuesto C₂]

Un compuesto representado por la fórmula:



en donde

R¹ es

- 10 [1] un átomo de hidrógeno,
- [2] alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en
- (1) un átomo de halógeno,
 - (2) hidroxilo,
 - (3) alcoxilo C₁₋₆ opcionalmente halogenado,
 - 15 (4) carboxilo opcionalmente sustituido con alcoxilo C₁₋₆,
 - (5) alquilo C₁₋₆-carbonilo opcionalmente sustituido con de 1 a 3 átomos de halógeno,
 - (6) cicloalquilo C₃₋₁₀-carbonilo,
 - (7) arilo C₆₋₁₄-carbonilo opcionalmente sustituido con de 1 a 3 átomos de halógeno,
 - (8) carbamoilo,
 - 20 (9) un grupo cíclico de 3 a 14 miembros (preferiblemente, ciclopropilo, ciclohexilo, fenilo, piridilo, oxetanilo, benzoimidazolilo (por ejemplo, benzoimidazol-2-ilo)) opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en (a) un átomo de halógeno, (b) alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con hidroxilo, (c) arilo C₆₋₁₄, (d) alcoxilo C₁₋₆ y (e) alquilo C₁₋₆-carbonilo, y
 - (10) alcoxilo C₁₋₆-imino,
 - 25 [3] un grupo cíclico no aromático de 3 a 10 miembros (por ejemplo, ciclobutilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, tetrahydrofurilo, piperidilo (por ejemplo, piperidin-4-ilo), tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, tetrahidroindazolilo (por ejemplo, 4,5,6,7-tetrahidroindazol-5-ilo), adamantilo, oxepanilo (por ejemplo, oxepan-4-ilo)) opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en
 - (1) oxo,
 - 30 (2) hidroxilo,
 - (3) amino opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados de
 - (a) alquilo C₁₋₆, y
 - (b) un grupo heterocíclico de 5 o 6 miembros,

- (4) ciano,
- (5) alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
- 5 (a) hidroxilo,
- (b) un átomo de halógeno,
- (c) alcoxilo C₁₋₆, y
- (d) un grupo heterocíclico de 5 o 6 miembros,
- (6) arilo C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido con hidroxilo,
- (7) aralquilo C₇₋₁₆,
- (8) un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆,
- 10 (9) alcoxilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados de
- (a) un átomo de halógeno,
- (b) hidroxilo,
- 15 (c) cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con hidroxilo, hidroxilo, carbamoilo y ciano,
- (d) alcoxilo C₁₋₆,
- (e) ciano,
- (f) alquilo C₁₋₆-carbonilo opcionalmente sustituido con de 1 a 3 átomos de halógeno,
- (g) cicloalquilo C₃₋₁₀-carbonilo,
- 20 (h) carbamoilo,
- (i) alcoxilo C₁₋₆-imino,
- (j) alquilo C₁₋₆-tio,
- (k) alquilo C₁₋₆-sulfonilo,
- (l) alquilo C₁₋₆-carboniloxilo,
- 25 (m) cicloalquilo C₃₋₆-oxilo opcionalmente sustituido con hidroxilo, y
- (n) un grupo heterocíclico de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆ y oxo,
- (10) alquenilo C₂₋₆-oxilo opcionalmente sustituido con hidroxilo,
- 30 (11) cicloalquilo C₃₋₁₀-oxilo opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en
- (a) oxo,
- (b) hidroxilo, y
- (c) alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con hidroxilo,
- (12) arilo C₆₋₁₄-oxilo opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
- 35 (a) hidroxilo,
- (b) alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con hidroxilo,
- (c) alquilo C₁₋₆-carbonilo, y
- (d) alcoxilo C₁₋₆,

(13) heterociclilo de 5 o 6 miembros-oxilo opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) hidroxilo, y

(b) alquilo C₁₋₆,

5 (14) alquilo C₁₋₆-carboniloxilo opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) hidroxilo, y

(b) alquilo C₁₋₆-carboniloxilo,

(15) carboxilo opcionalmente sustituido con alcoxilo C₁₋₆,

10 (16) alquilo C₁₋₆-carbonilo,

(17) arilo C₆₋₁₄-carbonilo opcionalmente sustituido con alcoxilo C₁₋₆,

(18) heterociclilo de 5 o 6 miembros-carbonilo,

(19) carbamoilo,

(20) alquilideno C₁₋₃ opcionalmente sustituido con hidroxilo, y

15 (21) imino (=NH) opcionalmente sustituido con

(a) alcoxilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con hidroxilo, o

(b) heterociclilo de 5 o 6 miembros-oxilo, o

[4] un anillo aromático de 5 o 6 miembros (preferiblemente, fenilo, tienilo) opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en

20 (1) un átomo de halógeno,

(2) alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con hidroxilo,

(3) alcoxilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) hidroxilo, y

(b) alquilo C₁₋₆-carbonilo, y

25 (4) alquilo C₁₋₆-carbonilo,

R² es alquilo C₁₋₆,

W es alquilenos C₁₋₄,

A es fenileno, tiofeno-di-y o piridina-di-ilo opcionalmente sustituido con de 1 a 3 (preferiblemente 1 o 2) sustituyentes seleccionados de

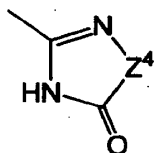
30 (1) un átomo de halógeno,

(2) nitro,

(3) alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con de 1 a 3 átomos de halógeno, y

(4) alcoxilo C₁₋₆,

B es un grupo representado por la fórmula:

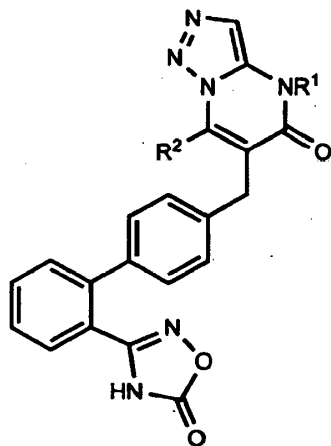


35 en donde Z⁴ es un átomo de oxígeno o un átomo de azufre, o tetrazolilo, y

R⁴ es (a) un átomo de hidrógeno, (b) un átomo de halógeno, (c) alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo, un átomo de halógeno y alcoxilo C₁₋₆ o (d) cicloalquilo C₃₋₆, o una sal del mismo.

[Compuesto C3]

- 5 Un compuesto representado por la fórmula:



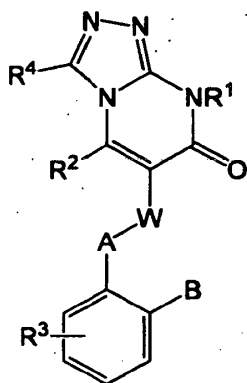
en donde

R¹ es un grupo cíclico no aromático de 3 a 10 miembros (por ejemplo, ciclohexilo, tetrahidropiranilo) opcionalmente sustituido con alcoxilo C₁₋₆ (el alcoxilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con hidroxilo), y

- 10 R² es alquilo C₁₋₆, o una sal del mismo.

[Compuesto D1]

Un compuesto representado por la fórmula:



en donde

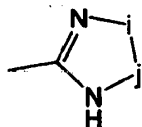
- 15 R¹ es un átomo de hidrógeno, un alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, un anillo no aromático de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido o un anillo aromático de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido, R² es un alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido,

R³ es un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno,

W es alquilenos C₁₋₄,

- 20 A es un fenileno opcionalmente sustituido, un tiofeno-di-ilo opcionalmente sustituido o un piridina-di-ilo opcionalmente sustituido,

B es un grupo representado por la fórmula:

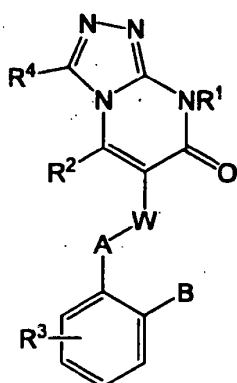


en donde i es -O- o -S-, j es -C(=O)-, -C(=S)- o -S(O)_m, y m es un entero de 0, 1 o 2 (preferiblemente, 4,5-dihidro-5-oxo-1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 4,5-dihidro-5-tioxo-1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 4,5-dihidro-5-oxo-1,2,4-tiadiazol-3-ilo), o tetrazolilo, y

R⁴ es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, un alcoxilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido o un cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido, o una sal del mismo.

[Compuesto D2]

Un compuesto representado por la fórmula:



en donde

R¹ es

[1] un átomo de hidrógeno,

[2] alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en

(1) un átomo de halógeno,

(2) hidroxilo,

(3) alcoxilo C₁₋₆ opcionalmente halogenado,

(4) carboxilo opcionalmente sustituido con alcoxilo C₁₋₆,

(5) alquilo C₁₋₆-carbonilo opcionalmente sustituido con de 1 a 3 átomos de halógeno,

(6) cicloalquilo C₃₋₁₀-carbonilo,

(7) arilo C₆₋₁₄-carbonilo opcionalmente sustituido con de 1 a 3 átomos de halógeno,

(8) carbamóilo,

(9) un grupo cíclico de 3 a 14 miembros (preferiblemente, ciclopropilo, ciclohexilo, fenilo, piridilo, oxetanilo, benzoimidazolilo (por ejemplo, benzoimidazol-2-ilo)) opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en (a) un átomo de halógeno, (b) alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con hidroxilo, (c) arilo C₆₋₁₄, (d) alcoxilo C₁₋₆ y (e) alquilo C₁₋₆-carbonilo, y

(10) alcoxilo C₁₋₆-imino,

[3] un grupo cíclico no aromático de 3 a 10 miembros (preferiblemente ciclobutilo, ciclohexilo (el ciclohexilo puede formar, junto con el anillo formado por dos sustituyentes, un grupo espirocíclico (por ejemplo, 1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-ilo)), ciclohexenilo, tetrahidrofurilo, piperidilo (por ejemplo, piperidin-4-ilo), tetrahidropiraniilo, tetrahidropiraniilo, tetrahidroindazolilo (por ejemplo, 4,5,6,7-tetrahidroindazol-5-ilo),

adamantilo, oxepanilo (por ejemplo, oxepan-4-ilo)) opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en

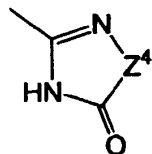
- (1) oxo,
- (2) hidroxilo,
- 5 (3) amino opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados de
 - (a) alquilo C₁₋₆, y
 - (b) un grupo heterocíclico de 5 o 6 miembros,
- (4) ciano,
- 10 (5) alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
 - (a) hidroxilo,
 - (b) un átomo de halógeno,
 - (c) alcoxilo C₁₋₆, y
 - (d) un grupo heterocíclico de 5 o 6 miembros,
- (6) arilo C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido con hidroxilo,
- 15 (7) aralquilo C₇₋₁₆,
- (8) un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆,
- (9) alcoxilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados de
 - (a) un átomo de halógeno,
 - (b) hidroxilo,
 - 20 (c) cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con hidroxilo, hidroxilo, carbamoilo y ciano,
 - (d) alcoxilo C₁₋₆,
 - (e) ciano,
 - 25 (f) alquilo C₁₋₆-carbonilo opcionalmente sustituido con de 1 a 3 átomos de halógeno,
 - (g) cicloalquilo C₃₋₁₀-carbonilo,
 - (h) carbamoilo,
 - (i) alcoxilo C₁₋₆-imino,
 - (j) alquilo C₁₋₆-tio,
 - 30 (k) alquilo C₁₋₆-sulfonilo,
 - (l) alquilo C₁₋₆-carboniloxilo,
 - (m) cicloalquilo C₃₋₆-oxilo opcionalmente sustituido con hidroxilo, y
 - (n) un grupo heterocíclico de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆ y oxo,
 - 35 (10) alquenilo C₂₋₆-oxilo opcionalmente sustituido con hidroxilo,
 - (11) cicloalquilo C₃₋₁₀-oxilo opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en
 - (a) oxo,
 - (b) hidroxilo, y

- (c) alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con hidroxilo,
- (12) arilo C₆₋₁₄-oxilo opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
- (a) hidroxilo,
- (b) alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con hidroxilo,
- 5 (c) alquilo C₁₋₆-carbonilo, y
- (d) alcoxilo C₁₋₆,
- (13) heterociclilo de 5 o 6 miembros-oxilo opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
- (a) hidroxilo, y
- 10 (b) alquilo C₁₋₆,
- (14) alquilo C₁₋₆-carboniloxilo opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
- (a) hidroxilo, y
- (b) alquilo C₁₋₆-carboniloxilo,
- 15 (15) carboxilo opcionalmente sustituido con alcoxilo C₁₋₆,
- (16) alquilo C₁₋₆-carbonilo,
- (17) arilo C₆₋₁₄-carbonilo opcionalmente sustituido con alcoxilo C₁₋₆,
- (18) heterociclilo de 5 o 6 miembros-carbonilo,
- (19) carbamoilo,
- 20 (20) alquilideno C₁₋₃ opcionalmente sustituido con hidroxilo, y
- (21) imino (=NH) opcionalmente sustituido con
- (a) alcoxilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con hidroxilo, o
- (b) heterociclilo de 5 o 6 miembros-oxilo, o
- 25 [4] un anillo aromático de 5 o 6 miembros (preferiblemente, fenilo, tienilo) opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en
- (1) un átomo de halógeno,
- (2) alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con hidroxilo,
- (3) alcoxilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
- (a) hidroxilo, y
- 30 (b) alquilo C₁₋₆-carbonilo, y
- (4) alquilo C₁₋₆-carbonilo,
- R² es un alquilo C₁₋₆,
- R³ es un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno,
- W es alquileno C₁₋₄,
- 35 A es fenileno, tiofeno-di-y o piridina-di-ilo opcionalmente sustituido con de 1 a 3 (preferiblemente 1 o 2) sustituyentes seleccionados de
- (1) un átomo de halógeno,
- (2) nitro,

(3) alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con de 1 a 3 átomos de halógeno, y

(4) alcoxilo C₁₋₆,

B es un grupo representado por la fórmula:

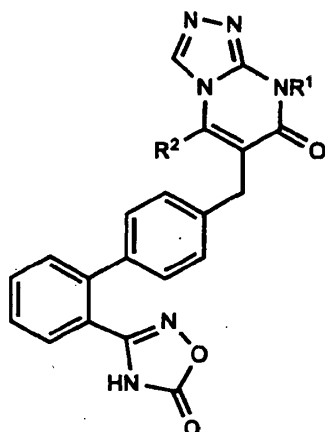


5 en donde Z⁴ es un átomo de oxígeno o un átomo de azufre, o tetrazolilo, y

R⁴ es (a) un átomo de hidrógeno, (b) un átomo de halógeno, (c) un alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo, un átomo de halógeno y alcoxilo C₁₋₆ o (d) cicloalquilo C₃₋₆, o una sal del mismo.

[Compuesto D3]

10 Un compuesto representado por la fórmula:



en donde

R¹ es un anillo aromático de 5 o 6 miembros (preferiblemente, fenilo) opcionalmente sustituido con alcoxilo C₁₋₆, y

R² es un alquilo C₁₋₆, o una sal del mismo.

15 [Compuesto E]

4-[trans-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)ciclohexil]-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propilpirazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona o una sal de la misma, 6-[[3-fluoro-2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-4-[trans-4-(2-hidroxi-1,2-dimetilpropoxi)ciclohexil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona o una sal de la misma, o (+)-6-[[3-fluoro-2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-4-[trans-4-(2-hidroxi-1,2-dimetilpropoxi)ciclohexil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona y sal de monopotasio de (+)-6-[[3-fluoro-2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-4-[trans-4-(2-hidroxi-1,2-dimetilpropoxi)ciclohexil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona (1/1) hidratada.

Los ejemplos de la sal de un compuesto representado por la fórmula (I) incluyen una sal farmacológicamente aceptable y similares. Los ejemplos del mismo incluyen sal de adición de ácido con un ácido tal como ácido trifluoroacético, ácido acético, ácido láctico, ácido succínico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido glucónico, ácido ascórbico, ácido benzoico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido cinnámico, ácido fumárico, ácido fosfónico, ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfámico, ácido sulfúrico y similares; sal con una sal de metal tal como sodio, potasio, magnesio, calcio y similares; sal con una base orgánica tal como trimetilamina, trietilamina, piridina, picolina, N-metilpirrolidina, N-metilpiperidina, N-metilmorfolina y similares, y similares.

Un profármaco de un compuesto representado por la fórmula (I) o una sal del mismo (al que a veces se hace referencia, en lo sucesivo en el presente documento, como compuesto (I)) pretende indicar un compuesto que se convierte en el compuesto (I) con una reacción debido a una enzima, un ácido gástrico, etc. bajo las condiciones fisiológicas en el organismo vivo, es decir, un compuesto que se convierte en el compuesto (I) con oxidación,

reducción, hidrólisis, etc. según una enzima; y un compuesto que se convierte en el compuesto (I) por hidrólisis, etc. debido a un ácido gástrico, etc. Un profármaco del compuesto (I) puede ser un compuesto que se obtiene al someter un grupo amino en el compuesto (I) a una acilación, alquilación o fosforilación (por ejemplo, un compuesto que se obtiene al someter un grupo amino en el compuesto (I) a una eicosanoilación, alanilación, pentilaminocarbonilación, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxicarbonilación, tetrahidrofuranoilación, pirrolidilmetilación, pivaloiloximetilación o terc-butilación, etc.); un compuesto que se obtiene al someter un grupo hidroxilo en el compuesto (I) a una acilación, alquilación, fosforilación o boración (por ejemplo, un compuesto que se obtiene al someter un grupo hidroxilo en el compuesto (I) a una acetilación, palmitoilación, propanoilación, pivaloilación, succinilación, fumarilación, alanilación o dimetilaminometilcarbonilación, etc.); un compuesto que se obtiene al someter un grupo carboxilo en el compuesto (I) a una esterificación o amidación (por ejemplo, un compuesto que se obtiene al someter un grupo carboxilo en el compuesto (I) a una esterificación de etilo, una esterificación de fenilo, una esterificación de carboximetilo, una esterificación de dimetilaminometilo, una esterificación de pivaloiloximetilo, una esterificación de etoxicarboniloxietilo, una esterificación de ftalidilo, una esterificación de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metilo, una esterificación o metilamidación de ciclohexiloxycarboniletilo, etc.) y similares. Cualquiera de estos compuestos puede producirse a partir del compuesto (I) mediante un método conocido *per se*.

Un profármaco del compuesto (I) también puede ser uno que se convierte en el compuesto (I) bajo unas condiciones fisiológicas, tal como los que se describen en IYAKUHIN no KAIHATSU (*Development of Pharmaceuticals*), Vol.7, *Design of Molecules*, págs.163 - 198, 1990, publicado por HIROKAWA SHOTEN.

Cuando el compuesto (I) tiene unos isómeros tales como un isómero óptico, un estereoisómero, un isómero posicional, un isómero rotacional y similares, cualquier isómero y mezcla de isómeros están abarcados en el compuesto (I). Por ejemplo, cuando el compuesto (I) tiene un isómero óptico, un isómero óptico separado de un racemato también está abarcado en el compuesto (I). Estos isómeros pueden obtenerse como productos independientes mediante unos medios de síntesis o unos medios de separación (por ejemplo, concentración, extracción de solventes, cromatografía en columna, recristalización y similares) conocidos *per se*.

El compuesto (I) puede ser un cristal o una forma amorfa. Cuando el compuesto (I) es un cristal, tanto un único cristal como las mezclas de cristales están abarcados en el compuesto (I). Los cristales pueden producirse por cristalización de acuerdo con unos métodos de cristalización conocidos *per se*.

El compuesto (I) puede ser un cocrystal farmacéuticamente aceptable o una sal de cocrystal. En el presente caso, el cocrystal o la sal de cocrystal pretende indicar una sustancia cristalina, que se constituye a partir de dos o más tipos de sólidos específicos, teniendo cada uno unas propiedades físicas diferentes (por ejemplo, estructura, punto de fusión, calor latente de fusión y similares) a temperatura ambiente. El cocrystal y la sal de cocrystal pueden producirse mediante la aplicación de un método de cocrystalización conocido *per se*.

El compuesto (I) puede ser un solvato (por ejemplo, hidrato, etc.) o un no solvato, ambos de los cuales están abarcados en el compuesto (I).

El compuesto (I) puede marcarse con un isótopo (por ejemplo, ^3H , ^{14}C , ^{35}S , ^{125}I y similares) y similares.

Los compuestos convertidos con deuterio en donde ^1H se ha convertido en $^2\text{H}(\text{D})$, están también abarcados en el compuesto (I).

Debido a que el compuesto (I) o un profármaco del mismo (que, en lo sucesivo en el presente documento, se abreviará a veces como el compuesto de la presente invención) tiene una intensa actividad antagonista de angiotensina II (particularmente una actividad antagonista del receptor AT1), este es útil como un agente para la profilaxis o el tratamiento de una enfermedad en un mamífero (por ejemplo, humano, mono, gato, ganado porcino, caballo, ganado bovino, ratón, rata, cobaya, perro, conejo, etc.), que se desarrolla (o una enfermedad cuya aparición es promovida) por la coartación o el crecimiento del vaso sanguíneo o un trastorno orgánico expresado a través de un receptor de la angiotensina II, por la presencia de angiotensina II o por un factor inducido por la presencia de angiotensina II.

Los ejemplos de tal enfermedad incluyen hipertensión, anomalía del ritmo circadiano de la tensión arterial (por ejemplo, hipertensión a primera hora de la mañana, hipertensión nocturna, etc.), enfermedades cardíacas (por ejemplo, hipertrofia cardíaca, insuficiencia cardíaca aguda, insuficiencia cardíaca crónica incluyendo insuficiencia cardíaca, vasodilatación alterada, miopatía cardíaca, angina de pecho, miocarditis, fibrilación auricular, arritmia, taquicardia, infarto de miocardio, etc.), trastornos cerebrovasculares (por ejemplo, trastorno cerebrovascular asintomático, isquemia cerebral transitoria, apoplejía cerebral, demencia cerebrovascular, encefalopatía hipertensora, infarto cerebral, etc.), edema cerebral, trastorno circulatorio cerebral, recaída y secuelas de trastornos cerebrovasculares (por ejemplo, síntoma neurótico, síntoma síquico, síntoma subjetivo, trastorno en actividades de la vida diaria, etc.), trastorno isquémico de la circulación periférica, isquemia de miocardio, insuficiencia venosa, evolución de insuficiencia cardíaca después de un infarto de miocardio, enfermedades renales (por ejemplo, nefritis, glomerulonefritis, glomerulosclerosis, insuficiencia renal, vasculopatía trombótica, complicaciones de la diálisis, disfunción orgánica incluyendo nefropatía por daños por radiación, etc.), arterioesclerosis incluyendo aterosclerosis (por ejemplo, aneurisma, esclerosis coronaria, arterioesclerosis cerebral, arterioesclerosis periférica, etc.), hipertrofia

vascular, hipertrofia vascular u obliteración y trastornos orgánicos después de la intervención (por ejemplo, angioplastia coronaria transluminal percutánea, endoprótesis vascular, angioscopia coronaria, ecocardiografía intravascular, trombólisis intracoronaria, etc.), reobliteración vascular y reestenosis después de la derivación, policitemia, hipertensión, trastorno orgánico e hipertrofia vascular después del trasplante, rechazo después del trasplante, enfermedades oculares (por ejemplo, glaucoma, hipertensión ocular, etc.), trombosis, trastorno orgánico múltiple, disfunción endotelial, acúfenos hipertensores, otras enfermedades cardiovasculares (por ejemplo, trombosis venosa profunda, trastorno circulatorio periférico obstructivo, arterioesclerosis obliterante, tromboangeítis obliterante, trastorno circulatorio cerebral isquémico, enfermedad de Raynaud, enfermedad de Buerger, etc.), trastornos metabólicos y/o nutricionales (por ejemplo, obesidad, hiperlipemia, hipercolesterolemia, hiperuricemia, hiperpotasiemia, hipernatriemia, etc.), enfermedades nerviosas degenerativas (por ejemplo, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, encefalopatía del SIDA, etc.), trastornos de sistema nervioso central (por ejemplo, trastornos tales como hemorragia cerebral, infarto cerebral, etc., y sus secuelas y complicaciones, lesión craneal, lesión medular, edema cerebral, disfunción sensorial, trastorno funcional sensorial, trastorno del sistema nervioso autónomo, disfunción del sistema nervioso autónomo, esclerosis múltiple, etc.), demencia (cerebrovascular, senil, etc.), defectos de la memoria, trastorno de la conciencia, amnesia, síntoma de ansiedad, síntoma catatónico, estado mental de desasosiego, psicopatías (por ejemplo, depresión, epilepsia, alcoholismo, etc.), enfermedades inflamatorias (por ejemplo, artritis tales como artritis reumatoide, osteoartritis, mielitis reumatoide, periostitis, etc.; inflamación después de la intervención y lesión; remisión de hinchazón; faringitis; cistitis; neumonía; dermatitis atópica; enfermedades inflamatorias del intestino tales como la enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, etc.; meningitis; enfermedad ocular inflamatoria; sarcoidosis pulmonares tales como neumonía, silicosis pulmonar, sarcoidosis pulmonar, tuberculosis pulmonar, etc.), enfermedades alérgicas (por ejemplo, rinitis alérgica, conjuntivitis, alergia gastrointestinal, polenosis, anafilaxis, etc.), enfermedad pulmonar obstructiva crónica, neumonía intersticial, neumonía por *Pneumocystis carinii*, enfermedades del colágeno (por ejemplo, lupus sistémico eritematoso, esclerodermia, poliarteritis, etc.), enfermedades hepáticas (por ejemplo, esteatohepatitis o enfermedad hepática grasa no alcohólica, hepatitis incluyendo la hepatitis crónica, cirrosis hepática, etc.), hipertensión portal, trastornos del sistema digestivo (por ejemplo, gastritis, úlcera gástrica, cáncer gástrico, trastorno gástrico después de la intervención, dispepsia, úlcera de esófago, pancreatitis, pólipos en el colon, colelitiasis, enfermedad por hemorroides, roturas de varices de esófago y estómago, etc.), enfermedades de la sangre y/o mielopoyéticas (por ejemplo, eritrocitosis, púrpura vascular, anemia hemolítica autoinmune, síndrome de coagulación intravascular diseminada, mielopatía múltiple, etc.), enfermedades óseas (por ejemplo, fracturas, refracturas, osteoporosis, osteomalacia, enfermedad ósea de Paget, mielitis esclerosante, artritis reumatoide, osteoartritis de la rodilla y disfunción del tejido de la articulación y similares causadas por enfermedades similares a estas, etc.), tumor sólido, tumores (por ejemplo, melanoma maligno, linfoma maligno, cáncer de órganos digestivos (por ejemplo, estómago, intestino, etc.), etc.), cáncer y caquexia a continuación del cáncer, cáncer con metástasis, endocrinopatía (por ejemplo, enfermedad de Addison, síndrome de Cushing, feocromocitoma, aldosteronismo primario, etc.), enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, enfermedades del órgano urinario y/o de los genitales masculinos (por ejemplo, cistitis, hipertrofia prostática, cáncer prostático, enfermedad infecciosa sexual, etc.), enfermedades femeninas (por ejemplo, trastorno climatérico, gestosis, endometriosis, histeromioma, enfermedad de los ovarios, enfermedad de mama, enfermedad infecciosa sexual, etc.), enfermedades en relación con factores ambientales y laborales (por ejemplo, riesgo de radiación, riesgo por rayos ultravioleta, infrarrojos o láser, mal de altura, etc.), síndrome de apnea del sueño, enfermedades respiratorias (por ejemplo, resfriado, neumonía, asma, hipertensión pulmonar, trombosis pulmonar y embolia pulmonar, etc.), enfermedades infecciosas (por ejemplo, enfermedades infecciosas víricas con citomegalovirus, virus de la gripe, virus del herpes, etc., rickettsiosis, enfermedad infecciosa bacteriana, etc.), toxemias (por ejemplo, septicemia, choque septicémico, choque endotóxico, septicemia por bacterias Gram-negativas, síndrome por choque tóxico, etc.), enfermedades otorrinolaringológicas (por ejemplo, síndrome de Meniere, acúfenos, disgeusia, vértigo, desequilibrio, disfagia, etc.), enfermedades de la piel (por ejemplo, queloide, hemangioma, psoriasis, etc.), hipotensión intradialítica, miastenia grave, enfermedades sistémicas tales como síndrome de fatiga crónica y similares.

Debido a que el compuesto de la presente invención puede mantener una actividad hipotensora constante con independencia del día y de la noche, la dosis y frecuencia pueden reducirse en comparación con la administración de un compuesto distinto del compuesto de la presente invención, así como puede suprimirse más eficazmente el aumento de la tensión arterial particularmente problemática en pacientes con hipertensión antes y después de despertarse.

Además, debido a que el compuesto de la presente invención suprime la actividad de la angiotensina II de forma sostenida durante un tiempo prolongado, mejora o suprime la evolución de un trastorno o anomalía en la función biológica y actividad fisiológica, que da lugar a diversas enfermedades asociadas con enfermedades en adultos, envejecimiento y similares, y puede prevenir o suprimir principal y secundariamente la evolución de una enfermedad o patología causada de ese modo. Los ejemplos del trastorno o anomalía en la función biológica y actividad fisiológica incluyen un trastorno o anomalía en la autorregulación de la circulación cerebral o circulación renal, un trastorno circulatorio (por ejemplo, periférico, cerebral, microcirculatorio, etc.), trastorno de barrera hematoencefálica, sensibilidad a cloruro de sodio, anomalía de coagulación o del sistema fibrinolítico, anomalía en la propiedad de la sangre o de componentes de células sanguíneas (por ejemplo, acentuación en la agregación plaquetaria, anomalía la deformabilidad de glóbulos rojos, acentuación de la adhesividad de leucocitos, viscosidad de la sangre aumentada, etc.), producción y actividad promovida del factor de crecimiento de citocina (por ejemplo, PDGF, VEGF,

FGF, interleucina, TNF- α , MCP-1, etc.), producción e infiltración promovida de célula del sistema inflamatorio, producción promovida de radical libre, promoción de deposición de grasa, disfunción endotelial, trastorno endotelial, celular y orgánico, edema, morfología alterada de célula en el músculo liso y similares (morfología alterada en forma proliferativa, etc.), producción y función promovida de sustancia vasoactiva de vaso sanguíneo o sustancia inducida por trombo (por ejemplo, catecolamina, endotelina, tromboxano A₂, etc.), coartación anómala de vaso sanguíneo y similares, metabolismo anómalo (por ejemplo, anomalía de lípidos en suero, anomalía de glucosa en sangre, etc.), crecimiento anómalo de células y similares, angiogénesis (incluyendo vasculogénesis anómala formación neta capilar anómala de la capa adventicia de la aterosclerosis focal) y similares. En particular, el compuesto de la presente invención puede usarse como un agente primario o uno secundario para la profilaxis o el tratamiento de un trastorno orgánico asociado con diversas enfermedades (por ejemplo, trastorno cardiovascular, trastorno cerebrovascular y trastornos orgánicos asociados con las mismas, trastorno orgánico asociado con enfermedades circulatorias, trastorno orgánico asociado con diabetes, trastorno orgánico después de la intervención, etc.). Especialmente, debido a que el compuesto de la presente invención tiene una actividad supresora de la proteinuria, este puede usarse como un protector renal. De hecho, el compuesto de la presente invención puede usarse ventajosamente incluso cuando pacientes con resistencia a la insulina, tolerancia alterada a la glucosa, diabetes, hiperinsulinemia u obesidad han desarrollado de manera concomitante la enfermedad o patología que se han mencionado en lo que antecede, y puede prevenir la aparición de hipertensión o diabetes en tales pacientes.

El compuesto de la presente invención puede usarse como sensibilizador a la insulina, agente para potenciar la sensibilidad a la insulina, regulador de la función de receptores relacionados con retinoides, ligando de receptor activado por el proliferador de peroxisoma, ligando de receptor de retinoide X y similares. Como se usa en la presente memoria, la función reguladora pretende indicar tanto agonista como antagonista.

El compuesto de la presente invención tiene actividad hipoglucémica, actividad hipolipidémica, actividad que mejora la resistencia a la insulina, actividad de sensibilización a la insulina y una actividad agonista del receptor activado por el proliferador de peroxisoma (que, en lo sucesivo en el presente documento, se abreviará a veces como PPAR) γ (Nº de Registro de GenBank L40904). Como se usa en la presente memoria, PPAR γ puede formar un receptor de heterodímero con el receptor de retinoide X (que, en lo sucesivo en el presente documento, se abreviará a veces como RXR) α (Nº de Registro de GenBank X52773), RXR β (Nº de Registro de GenBank M84820) o RXR γ (Nº de Registro de GenBank U38480). El compuesto de la presente invención tiene una actividad agonista selectiva sobre PPAR γ .

El compuesto de la presente invención normaliza el mecanismo de transducción de señales de insulina intracelular, que principalmente da lugar a resistencia a la insulina, reduciendo de ese modo la resistencia a la insulina y potenciando la actividad de la insulina, y tiene una actividad de mejora de tolerancia a la glucosa. Por lo tanto, el compuesto de la presente invención puede usarse para mamíferos (por ejemplo, humano, mono, gato, cerdo, caballo, ganado bovino, ratón, rata, cobaya, perro, conejo, etc.) como agente de mejora o como agente para la profilaxis y/o el tratamiento de las enfermedades en las que está implicada la resistencia a la insulina.

El compuesto de la presente invención puede usarse como, por ejemplo, un agente para la profilaxis o el tratamiento de diabetes (por ejemplo, diabetes tipo 1, diabetes tipo 2, diabetes gestacional, diabetes en obesos); un agente para la profilaxis o el tratamiento de hiperlipemia o hiperlipidemia (por ejemplo, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, hipo-HDL-emia, hiperlipemia postprandial); un agente para mejorar la resistencia a la insulina; un sensibilizador a la insulina; un agente para la profilaxis o el tratamiento de tolerancia alterada a la glucosa (IGT); o un agente para prevenir la evolución de hipertensión, tolerancia alterada a la glucosa u obesidad a la diabetes. Además, el compuesto de la presente invención puede usarse como, por ejemplo, un agente para la profilaxis o el tratamiento de hiperinsulinemia o hipertensión asociadas con resistencia a la insulina, hipertensión asociada con tolerancia alterada a la glucosa, hipertensión asociada con diabetes (por ejemplo, diabetes tipo II, etc.), hipertensión asociada con hiperinsulinemia, hipertensión asociada con obesidad, resistencia a la insulina que se produce en asociación con la hipertensión, tolerancia alterada a la glucosa que se produce en asociación con la hipertensión, diabetes que se produce en asociación con la hipertensión, hiperinsulinemia que se produce en asociación con la hipertensión, u obesidad que se produce en asociación con la hipertensión. Además, el compuesto de la presente invención también puede usarse para el tratamiento de pacientes con tensión arterial normal alta que han desarrollado diabetes.

El compuesto de la presente invención también puede usarse como un agente para la profilaxis o el tratamiento de, por ejemplo, complicaciones diabéticas [por ejemplo, neuropatía, nefropatía, retinopatía, cataratas, macroangiopatía, osteopenia, coma diabético hiperosmolar, infecciones (por ejemplo, infección respiratoria, infección del aparato urinario, infección gastrointestinal, infecciones de la piel y tejidos blandos, infección de las extremidades inferiores), gangrena diabética, xerostomía hipoacusia, hipoacusia, trastorno cerebrovascular, trastorno de la circulación sanguínea periférica], obesidad y complicaciones de la obesidad, síndrome de apnea del sueño, osteoporosis, caquexia (por ejemplo, caquexia carcinomatosa, caquexia tuberculosa, caquexia diabética, caquexia hemopática, caquexia endocrinopática, caquexia infecciosa o caquexia inducida por síndrome de inmunodeficiencia adquirida), hígado graso, esteatohepatitis no alcohólica, hipertensión, síndrome del ovario poliquístico, enfermedades renales (por ejemplo, nefropatía diabética, glomerulonefritis, glomerulosclerosis, síndrome de nefrosis, nefroesclerosis hipertensiva, trastorno renal en fase terminal), distrofia muscular, infarto de miocardio, angina de pecho, insuficiencia

cardíaca, trastornos cerebrovasculares (por ejemplo, infarto cerebral, apoplejía cerebral), síndrome de resistencia a la insulina, síndrome X, síndrome metabólico (patología que tiene 3 o más seleccionados de hipertriglicerid(TG)emia, colesteremia HDL bajo (HDL-C), hipertensión, obesidad abdominal y tolerancia alterada a la glucosa), hiperinsulinemia, trastorno de la percepción en hiperinsulinemia, tumor (por ejemplo, leucemia, cáncer de mama, 5 cáncer de próstata, cáncer de piel), síndrome del intestino irritable, diarrea aguda o crónica, enfermedades inflamatorias (por ejemplo, arterioesclerosis (por ejemplo, aterosclerosis, etc.), artritis reumatoide, espondilitis deformante, osteoartritis, lumbago, gota, hiperuricemia, inflamación post-quirúrgica o post-traumática, hinchazón, neuralgia, faringolaringitis, cistitis, hepatitis (incluyendo esteatohepatitis no alcohólica), neumonía, pancreatitis, colitis inflamatoria, colitis ulcerosa), síndrome de obesidad visceral y similares.

10 El compuesto de la presente invención puede usarse para la mejora de síntomas tales como dolor abdominal, náuseas, vómitos, malestar epigástrico y similares asociados con úlcera péptica, gastritis aguda o crónica, discinesia biliar, colecistitis o similar.

El compuesto de la presente invención también puede usarse como un agente para la profilaxis o el tratamiento de enfermedades inflamatorias que implican TNF- α . En el presente caso, las enfermedades inflamatorias que implican 15 TNF- α es una enfermedad inflamatoria desarrollada por la presencia de TNF- α y tratada a través de un efecto supresor de TNF- α . Los ejemplos de la enfermedad inflamatoria incluyen complicaciones diabéticas (por ejemplo, retinopatía, nefropatía, neuropatía, macroangiopatía), miocarditis, cardiomiopatía, insuficiencia cardíaca, enfermedades cardíacas isquémicas, artritis reumatoide, espondilitis deformante, osteoartritis, lumbago, gota, inflamación post-quirúrgica o post-traumática, hinchazón, neuralgia, faringolaringitis, cistitis, hepatitis, neumonía, 20 lesión de la mucosa gástrica (incluyendo lesión de la mucosa gástrica causada por aspirina) y similares.

El compuesto de la presente invención tiene un efecto supresor de la apoptosis y se usa también como un agente para la profilaxis o el tratamiento de enfermedades que implican apoptosis promovida. En el presente caso, los ejemplos de la enfermedad que implican apoptosis promovida incluyen enfermedades por virus (por ejemplo, SIDA, 25 hepatitis fulminante), enfermedades neurodegenerativas (por ejemplo, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, degeneración cerebelosa, pigmentosa), mielodisplasia (por ejemplo, anemia aplásica), enfermedades isquémicas (por ejemplo, infarto de miocardio, apoplejía cerebral), enfermedades hepáticas (por ejemplo, esteatohepatitis no alcohólica, hepatitis alcohólica, hepatitis B, hepatitis C), enfermedades articulares (por ejemplo, osteoartritis, aterosclerosis y similares).

El compuesto de la presente invención puede usarse para reducir grasas viscerales, inhibir la acumulación de 30 grasas visceral, mejorar el glicometabolismo, mejorar el metabolismo, mejorar la resistencia a la insulina, inhibir la producción de LDL oxidada, mejorar el metabolismo de lipoproteínas, mejorar el metabolismo de la arteria coronaria, prevenir o tratar complicaciones cardiovasculares, prevenir o tratar complicaciones por insuficiencia cardíaca, reducir remanente sanguíneo, prevenir o tratar la anovulación, prevenir o tratar el hirsutismo, prevenir o tratar hiperandrogenismo, y similares.

35 El compuesto de la presente invención se usa también para la prevención secundaria de diversas enfermedades que se han mencionado en lo que antecede (por ejemplo, acontecimiento cardiovascular tal como infarto de miocardio, etc.) y supresión de la evolución de las mismas.

Para criterios de diagnóstico de diabetes, la *Japan Diabetes Society* notificó criterios de diagnóstico en 1999.

De acuerdo con este informe, la diabetes es un estado que muestra cualquiera de un nivel de glucosa en sangre en ayunas (concentración de glucosa de plasma intravenoso) no inferior a 126 mg/dl, un nivel de prueba de tolerancia a 40 la glucosa oral a las 2 h de 75 g (75 g OGTT) (concentración de glucosa de plasma intravenoso) no inferior a 200 mg/dl, y un nivel de glucosa en sangre no en ayunas (concentración de glucosa de plasma intravenoso) no inferior a 200 mg/dl. Un estado que no entra en la diabetes que se ha mencionado en lo que antecede y diferente de "un estado que muestra un nivel de glucosa en sangre en ayunas (concentración de glucosa de plasma intravenoso) 45 inferior a 110 mg/dl o un nivel de prueba de tolerancia a la glucosa oral a las 2 h de 75 g (75 g OGTT) (concentración de glucosa de plasma intravenoso) inferior a 140 mg/dl" (tipo normal) se denomina "tipo límite".

Además, la ADA (*American Diabetes Association*) notificó criterios de diagnóstico de diabetes en 1997 y la OMS en 1998.

De acuerdo con estos informes, la diabetes es un estado que muestra un nivel de glucosa en sangre en ayunas 50 (concentración de glucosa de plasma intravenoso) no inferior a 126 mg/dl y nivel de prueba de tolerancia a la glucosa oral a las 2 h de 75 g (concentración de glucosa de plasma intravenoso) no inferior a 200 mg/dl.

De acuerdo con los informes que se han mencionado en lo que antecede, la tolerancia alterada a la glucosa es un estado que muestra un nivel de glucosa en sangre en ayunas (concentración de glucosa de plasma intravenoso) inferior a 126 mg/dl y nivel de prueba de tolerancia a la glucosa oral a las 2 h de 75 g (concentración de glucosa de 55 plasma intravenoso) no inferior a 140 mg/dl e inferior a 200 mg/dl. De acuerdo con el informe de la ADA, un estado que muestra un nivel de glucosa en sangre en ayunas (concentración de glucosa de plasma intravenoso) no inferior a 110 mg/dl e inferior a 126 mg/dl se denomina GAA (Glucosa en Ayunas Alterada). De acuerdo con el informe de la

OMS, de entre la GAA (Glucosa en Ayunas Alterada), un estado que muestra nivel de prueba de tolerancia a la glucosa oral a las 2 h de 75 g (concentración de glucosa de plasma intravenoso) inferior a 140 mg/dl se denominan GAA (Glucemia en Ayunas Alterada).

El compuesto de la presente invención también puede usarse como un agente para la mejora de o la profilaxis o el tratamiento de diabetes, tipo límite, tolerancia alterada a la glucosa, GAA (Glucosa en Ayunas Alterada) y GAA (Glucemia en Ayunas Alterada), como se determina de acuerdo con los criterios de diagnóstico que se han mencionado en lo que antecede, o además, como un agente para tratar la hipertensión de pacientes hipertensos que no tienen menos de los criterios de diagnóstico que se han mencionado en lo que antecede (por ejemplo, un nivel de glucosa en sangre en ayunas de 126 mg/dl). Además, el compuesto de la presente invención puede prevenir la evolución de tipo límite, tolerancia alterada a la glucosa, GAA (Glucosa en Ayunas Alterada) o GAA (Glucemia en Ayunas Alterada) en la diabetes.

El compuesto de la presente invención es eficaz como un agente para la supresión o la mejora de la hipofunción cardíaca, la evolución de remodelación cardíaca y el agravamiento de los estados en, o un agente para la supresión de la tasa de supervivencia disminuida de, pacientes cardíacos (por ejemplo, hipertrofia cardíaca, insuficiencia cardíaca aguda, insuficiencia cardíaca crónica incluyendo insuficiencia cardíaca congestiva, vasodilatación alterada, cardiomiopatía, angina de pecho, miocarditis, fibrilación auricular, arritmia, taquicardia, infarto de miocardio y similares) con la diabetes. Además, es eficaz para la prevención de la aparición de enfermedades cardíacas (por ejemplo, hipertrofia cardíaca, insuficiencia cardíaca aguda, insuficiencia cardíaca crónica incluyendo insuficiencia cardíaca congestiva, vasodilatación alterada, cardiomiopatía, angina de pecho, miocarditis, fibrilación auricular, arritmia, taquicardia, infarto de miocardio y similares) y trastornos cerebrovasculares (por ejemplo, trastorno cerebrovascular asintomático, accidente isquémico cerebral transitorio, apoplejía cerebral, demencia cerebrovascular, encefalopatía hipertensiva, infarto cerebral y similares) en pacientes diabéticos.

Debido a que el compuesto de la presente invención tiene una actividad de inhibición de la ganancia de peso corporal, este puede usarse como un inhibidor de la ganancia de peso corporal en mamíferos. Los mamíferos objetivo pueden ser cualquier mamífero en el que ha de evitarse la ganancia de peso corporal. Los mamíferos pueden tener un riesgo de ganancia de peso corporal de manera genética o que pueden padecer enfermedades relacionadas con el estilo de vida tales como diabetes, hipertensión y/o hiperlipidemia, etc. La ganancia de peso corporal puede estar causada por la alimentación o dieta excesiva sin equilibrio nutricional, o puede derivarse de un agente de combinación, por ejemplo, agentes para potenciar la sensibilidad a la insulina que tienen una actividad agonista de PPAR γ tal como troglitazona, rosiglitazona, englitazona, ciglitazona, pioglitazona, etc. y similares. Además, la ganancia de peso corporal puede ser preliminar a la obesidad, o puede ser ganancia de peso corporal de pacientes obesos. En el presente caso, la obesidad se define de tal modo que el IMC (índice de masa corporal; peso corporal (kg) / [altura (m)]²) es al menos veinticinco para los japoneses (criterio de la *Japan Society for the Study of Obesity*), o al menos treinta para occidentales (criterio de la OMS).

El compuesto de la presente invención es útil como un agente para la profilaxis o el tratamiento de síndrome metabólico. Debido a que los pacientes con síndrome metabólico tienen una incidencia extremadamente alta de enfermedades cardiovasculares en comparación con los pacientes con enfermedades relacionadas únicamente con el estilo de vida, la profilaxis o el tratamiento de síndrome metabólico es bastante importante para prevenir enfermedades cardiovasculares.

Los criterios para el diagnóstico de síndrome metabólico se anuncian por la OMS en 1999, y por NCEP en 2001. De acuerdo con el criterio de la OMS, los pacientes con al menos dos de obesidad abdominal, dislipidemia (TG alta o HDL baja) e hipertensión además de hiperinsulinemia o tolerancia alterada a la glucosa se diagnostican como síndrome metabólico (*World Health Organization: Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and Its Complications. Part I: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus, World Health Organization, Génova, 1999*). De acuerdo con el criterio de *Adult Treatment Panel III of National Cholesterol Education Program*, que es un indicador para controlar las insuficiencias cardíacas isquémicas en los Estados Unidos, los pacientes con al menos tres de abdominal obesidad, hipertrigliceridemia, hipo-HDL colesterolemia, hipertensión y tolerancia alterada a la glucosa se diagnostican como síndrome metabólico (*National Cholesterol Education Program: Executive Summary of the Third Report of National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, y The treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adults Treatment Panel III). The Journal of the American Medical Association, Vol. 285, 2486 - 2497, 2001*).

El compuesto de la presente invención puede usarse para tratar pacientes de hipertensión con síndrome metabólico.

Debido a que el compuesto de la presente invención tiene una actividad anti-inflamatoria, este puede usarse como un agente anti-inflamatorio para prevenir o tratar enfermedades inflamatorias. Los ejemplos de las enfermedades inflamatorias incluyen enfermedades inflamatorias debidas a diversas enfermedades tales como artritis (por ejemplo, artritis reumatoide, osteoartritis, mielitis reumatoide, artritis gotosa, sinovitis), asma, enfermedades alérgicas, arterioesclerosis incluyendo aterosclerosis (aneurisma, esclerosis coronaria, arterioesclerosis cerebral, arterioesclerosis periférica, etc.), enfermedades del aparato digestivo tales como la enfermedad inflamatoria del intestino (por ejemplo, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa), complicaciones diabéticas (neuropatía diabética, trastorno vascular diabético), dermatitis atópica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, lupus sistémico

eritematoso, enfermedades inflamatorias viscerales (nefríticas, hepatitis, esteatohepatitis no alcohólica, etc.), anemia hemolítica autoinmune, psoriasis, enfermedades degenerativas nerviosas (por ejemplo, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, encefalopatía del SIDA), trastornos del sistema nervioso central (por ejemplo, trastornos cerebrovasculares tales como hemorragia cerebral, infarto cerebral, etc., traumatismo craneal, daño medular, edema cerebral, esclerosis múltiple, etc.), meningitis, angina de pecho, infarto cardíaco, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertrofia u oclusión vascular y trastorno orgánico después de la intervención (angioplastia coronaria transluminal percutánea, endoprótesis vascular, angioscopia coronaria, ecocardiografía intravascular, trombólisis intracoronaria, etc.), reoclusión vascular o reestenosis después de la intervención de derivación, trastorno funcional endotelial, otras enfermedades circulatorias (claudicación intermitente, trastorno circulatorio periférico obstructivo, arterioesclerosis obliterante, tromboangeítis obliterante, trastorno circulatorio cerebral isquémico, enfermedad de Raynaud, enfermedad de Buerger, etc.), enfermedad ocular inflamatoria, enfermedades pulmonares inflamatorias (por ejemplo, neumonía crónica, silicosis, sarcoidosis pulmonar, tuberculosis pulmonar), endometritis, toxemia (por ejemplo, septicemia, choque septicémico, choque endotóxico, septicemia por bacterias Gram-negativas, síndrome por choque tóxico), caquexia (por ejemplo, caquexia debida a infección, caquexia carcinomatosa, caquexia debida a síndrome de inmunodeficiencia adquirida), cáncer, enfermedad de Addison, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, infección por virus (por ejemplo, infección de virus tales como citomegalovirus, virus de la gripe, virus del herpes, etc.), coagulación intravascular diseminada y similares.

Además, debido a que el compuesto de la presente invención tiene una actividad analgésica, puede usarse también como un agente analgésico para prevenir o tratar el dolor. Los ejemplos de enfermedad de dolor incluyen dolor agudo debido a inflamación, dolores asociados con inflamación crónica, dolor asociado con inflamación aguda, dolor después de la intervención (dolor incisional, dolor profundo, dolor en órganos, dolor crónico después de la intervención, etc.), dolores musculares (dolor muscular asociado con enfermedad de dolor crónico, rigidez en los hombros, etc.), artralgia, dolor de muelas, artralgia mandibular, cefaleas (migraña, cefalea por estrés, cefalea catatónica, cefalea asociada con la fiebre, cefalea asociada con la hipertensión), dolores en órganos (dolor cardíaco, dolor de angina, dolor abdominal, dolor renal, dolor uretral, dolor de vejiga), dolores en zonas obstétricas (dolor pélvico intermenstrual, dismenorrea, dolor de parto), neuralgia (hernia discal, dolor en la raíz del nervio, neuralgia después de herpes zóster, neuralgia trigeminal), dolor carcinomatoso, atrofia simpática refleja, síndrome de dolor local complejo, y similares. El compuesto de la presente invención es eficaz para aliviar directa y rápidamente diversos dolores tales como dolor nervioso, dolor carcinomatoso, dolor inflamatorio, etc., y presenta el efecto analgésico particularmente excelente en pacientes y patologías (por ejemplo, hipertensión, diabetes, etc., y complicaciones de las mismas, etc.) en los que se reduce el umbral del dolor.

El compuesto de la presente invención es particularmente útil como un agente analgésico para el dolor asociado con inflamación crónica o dolor asociado con hipertensión, o como un agente para prevenir o tratar la enfermedad inflamatoria o el dolor debido a (1) arterioesclerosis incluyendo aterosclerosis, (2) hipertrofia vascular, oclusión o trastorno orgánico después de la intervención, (3) reoclusión, reestenosis o trastorno funcional endotelial después de la intervención de derivación, (4) claudicación intermitente, (5) trastorno circulatorio periférico obstructivo, o (6) arterioesclerosis obliterante.

El contenido del compuesto de la presente invención en un medicamento es, en general, de aproximadamente un 0,01 - aproximadamente un 99,9 % en peso, preferiblemente de aproximadamente un 0,1 - aproximadamente un 50 % en peso, en relación con la totalidad de la preparación.

La dosis del compuesto de la presente invención se determina considerando la edad, el peso corporal, el estado de salud general, el sexo, la dieta, el tiempo de administración, el método de administración, la tasa de aclaramiento, la combinación de agentes, el nivel de enfermedad para que el paciente se encuentra entonces en tratamiento, y otros factores.

A pesar de que la dosis varía dependiendo de la enfermedad, síntoma, sujeto de administración, método de administración objetivos y similares, para su administración oral como un agente terapéutico para la hipertensión esencial del adulto, por ejemplo, es, en general, de aproximadamente 0,01 - 100 mg/kg de peso corporal, preferiblemente 0,05 - 30 mg/kg de peso corporal, más preferiblemente 0,5 - 10 mg/kg de peso corporal, como una dosis, que se administra preferiblemente de una a 3 veces al día.

Además, debido a que el compuesto de la presente invención muestra baja toxicidad y seguridad superior, puede administrarse durante un largo periodo.

Como el medicamento de la presente invención, el compuesto de la presente invención puede administrarse por vía oral o por vía parenteral tal como es o después de mezclarlo con un vehículo farmacológicamente aceptable.

Como el medicamento de la presente invención que comprende el compuesto (I), el compuesto de la presente invención puede administrarse de manera segura solo o se mezcla con un vehículo farmacológicamente aceptable de acuerdo con un método conocido *per se* como un método de producción de una preparación farmacéutica (por ejemplo, el método que se describe en la Farmacopea Japonesa, etc.) y se administra como, por ejemplo, comprimido (incluyendo comprimido recubierto con azúcar, comprimido recubierto con película, comprimido sublingual, comprimido de disgregación por vía oral, comprimido bucal y similares), píldora, polvo, gránulo, cápsula

(incluyendo cápsula blanda, microcápsula), trocisco, jarabe, líquido, emulsión, suspensión, preparación de liberación controlada (por ejemplo, preparación de liberación inmediata, preparación de liberación sostenida, microcápsula de liberación sostenida), aerosol, película (por ejemplo, película de disgregación por vía oral, película de parche de membrana mucosa), inyección (por ejemplo, inyección subcutánea, inyección intravenosa, inyección intramuscular, inyección intraperitoneal), infusión por goteo, preparación de tipo absorción transdérmica, pomada, loción, preparación adhesiva, supositorio (por ejemplo, supositorio rectal, supositorio vaginal), gránulo, preparación nasal, preparación pulmonar (inhalador), gotas oculares, etc., por vía oral o por vía parenteral (por ejemplo, administraciones intravenosa, intramuscular, subcutánea, intraorgánica, intranasal, intradérmica, instilación, intracerebral, rectal, vaginal, intraperitoneal e intratumoral, administración en las proximidades del tumor, etc. y administración directa en la lesión).

Cuando el compuesto de la presente invención va a producirse en la forma de dosificación que se ha mencionado en lo que antecede, este puede producirse añadiendo según sea necesario una cantidad apropiada de excipiente, agente aglutinante, disgregante, lubricante, agente edulcorante, tensioactivo, de suspensión, emulsionante y similares, que se usan, en general, en el campo farmacéutico, durante producción de la forma de dosificación.

Por ejemplo, cuando el compuesto de la presente invención va a producirse como un comprimido, este puede producirse añadiendo excipiente, aglutinante, disgregante, lubricante y similares, cuando este va a producirse como píldora o gránulo, este puede producirse añadiendo excipiente, aglutinante, disgregante y similares. Cuando el compuesto de la presente invención va a producirse como polvo o cápsula, este puede producirse añadiendo excipiente y similares, cuando este va a producirse como jarabe, este puede producirse añadiendo agente edulcorante y similares, y cuando este va a producirse como emulsión o suspensión, este puede producirse añadiendo agente de suspensión, tensioactivo, emulsionante y similares.

Los ejemplos de excipiente incluyen lactosa, sacarosa, glucosa, almidón, sacarosa, celulosa cristalina, gliciriza en polvo, manitol, hidrogenocarbonato de sodio, fosfato de calcio, sulfato de calcio y similares.

Los ejemplos del aglutinante incluyen pasta líquida de almidón al 5 - 10 % en peso, solución de gelatina o solución de goma arábiga al 10 - 20 % en peso, solución de tragacanto al 1 - 5 % en peso, solución de carboximetilcelulosa, solución de alginato de sodio, glicerina y similares.

Los ejemplos del disgregante incluyen almidón, carbonato de calcio y similares.

Los ejemplos del lubricante incluyen estearato de magnesio, ácido esteárico, estearato de calcio, talco purificado y similares.

Los ejemplos del edulcorante incluyen glucosa, fructosa, azúcar invertida, sorbitol, xilitol, glicerina, jarabe simple y similares.

Los ejemplos del tensioactivo incluyen laurilsulfato de sodio, polisorbato 80, éster de ácido graso de sorbitán, estearato de polioxil 40 y similares.

Los ejemplos del agente de suspensión incluyen goma arábiga, alginato de sodio, carboximetilcelulosa de sodio, metil-celulosa, bentonita y similares.

Los ejemplos del emulsionante incluyen goma arábiga, tragacanto, gelatina, polisorbato 80 y similares.

Además, cuando el compuesto de la presente invención se produce en la forma de dosificación que se ha mencionado en lo que antecede, puede añadirse a demanda una cantidad adecuada de un agente colorante, un conservante, un aromático, un corrector, un estabilizante, un agente espesante y similares típicamente usados en el campo de la preparación.

Cuando el compuesto de la presente invención se administra por vía parenteral, se administra, en general, en forma de una formulación líquida (por ejemplo, inyección). A pesar de que la dosis varía dependiendo del sujeto de administración, órgano objetivo, síntoma, método de administración y similares, es, por ejemplo, de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 100 mg, preferiblemente de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 50 mg, más preferiblemente de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 20 mg, en forma de una inyección, en relación con 1 kg de peso corporal, que se administra preferiblemente mediante inyección intravenosa. Como la inyección, se mencionan la inyección intravenosa así como inyección subcutánea, inyección intracutánea, inyección intramuscular, instilación y similares, y como una preparación de liberación sostenida, se mencionan agente transdérmico de iontoforesis y similares. Tales inyecciones se preparan mediante métodos conocidos *per se*, es decir, disolviendo, suspendiendo o emulsionando el compuesto (I) en una solución acuosa esterilizada o líquido oleoso. Como una solución acuosa para su inyección, pueden mencionarse solución salina fisiológica, soluciones isotónicas que comprenden glucosa u otros agentes auxiliares (por ejemplo, D-sorbitol, D-manitol, cloruro de sodio y similares) y similares, y pueden usarse junto con agentes de solubilización adecuados, tales como alcoholes (por ejemplo, etanol), polialcoholes (por ejemplo, propilenglicol, polietilenglicol), tensioactivos no iónicos (por ejemplo, polisorbato 80, HCO-50) y similares. Como un líquido oleoso, pueden mencionarse el aceite de sésamo, el aceite de semillas de soja y similares, que pueden usarse junto con agentes de solubilización tales

como benzoato de bencilo, alcohol bencílico y similares. Además, pueden mezclarse con ello tampones (por ejemplo, tampón de fosfato, tampón de acetato de sodio), agentes suavizantes (por ejemplo, cloruro de benzalconio, clorhidrato de procaína y similares), estabilizantes (por ejemplo, albúmina de suero humano, polietilenglicol y similares), conservantes (por ejemplo, alcohol bencílico, fenol y similares) y similares. Una inyección preparada se carga, en general, en una ampolla.

El compuesto de la presente invención puede usarse junto con medicamentos tales como un agente terapéutico para diabetes, un agente terapéutico para complicaciones diabéticas, un agente anti-hiperlipidemia, un agente anti-arteriosclerótico, un agente anti-hipertensor, un agente anti-obesidad, un diurético, un agente antigota, un agente antitrombótico, un agente anti-inflamatorio, un agente quimioterápico, un agente inmunoterápico, un agente terapéutico para osteoporosis, un agente anti-demencia, un agente de mejora de la disfunción eréctil, un agente terapéutico para la incontinencia urinaria / frecuencia urinaria, un agente terapéutico para disuria y similares (que, en lo sucesivo en el presente documento, se abreviarán como un agente concomitante). Estos agentes concomitantes pueden ser unos compuestos de bajo peso molecular, proteínas de alto peso molecular, polipéptidos, anticuerpos, vacunas y similares.

Los ejemplos de los agentes terapéuticos para diabetes incluyen preparaciones de insulina (por ejemplo, preparaciones de insulina animal extraída de páncreas de ganado bovino y ganado porcino; preparaciones de insulina humana sintetizadas por ingeniería genética usando *Escherichia coli*, levadura; insulina cinc; protamina insulina cinc; fragmento o derivado de insulina (por ejemplo, INS-1), preparación de insulina oral), sensibilizadores a la insulina (por ejemplo, pioglitazona o una sal de la misma (preferiblemente clorhidrato), rosiglitazona o una sal de la misma (preferiblemente maleato), Netoglitazone (MCC-555), Rivoglitazone (CS-011), FK-614, un compuesto que se describe en el documento WO01/38325, Tesaglitazar (AZ-242), Ragaglitazar (NN-622), Muraglitazar (BMS-298585), Edaglitazona (BM-13-1258), Metaglidase (MBX-102), Naveglitazar (LY-519818), MX-6054, LY-510929, AMG131 (T-131) o una sal del mismo, THR-0921), inhibidores de α -glucosidasa (por ejemplo, voglibosa, acarbosa, miglitol, emiglitato), biguanidas (por ejemplo, fenformina, metformina, buformina o una sal de la misma (por ejemplo, clorhidrato, fumarato, succinato)), secretagogos de insulina [sulfonilureas (por ejemplo, tolbutamida, glibenclámda, gliclazida, clorpropamida, tolazamida, acetohexamida, glicopiramida, glimepirida, glipizida, glibuzol), repaglinida, nateglinida, mitiglinida o una sal de calcio hidratada de las mismas], inhibidores de la dipeptidil-peptidasa IV (por ejemplo, Vildagliptin (LAF237), P32/98, Sitagliptin (MK-431), Alogliptin, P93/01, PT-100, Saxagliptin (BMS-477118), BI1356, GRC8200, MP-513, PF-00734200, PHX1149, SK-0403, ALS2-0426, TA-6666, TS-021, KRP-104, 2-[[6-[(3R)-3-amino-1-piperidinil]-3,4-dihidro-3-metil-2,4-dioxo-1(2H)-pirimidinil]metil]-4-fluorobenzonitrilo o una sal del mismo), agonistas de β 3 (por ejemplo, AJ-9677), agonistas de GPR40, agonistas del receptor de GLP-1 [por ejemplo, GLP-1, agente GLP-1MR, NN-2211, AC-2993 (exendin-4), BIM-51077, Aib(8,35)hGLP-1(7,37)NH₂, CJC-1131], agonistas de amilina (por ejemplo, pramlintida), inhibidores de fosfotirosina fosfatasa (por ejemplo, vanadato de sodio), inhibidores de gluconeogénesis (por ejemplo, inhibidores de glucógeno fosforilasa, inhibidores de glucosa-6-fosfatasa, antagonistas de glucagón), inhibidores de SGLUT (cotransportador de sodio-glucosa) (por ejemplo, T-1095, dapagliflozina, remogliflozina), inhibidores de 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa (por ejemplo, BVT-3498), adiponectina o agonistas de los mismos, inhibidores de IKK (por ejemplo, AS-2868), fármacos de mejora de resistencia a leptina, agonistas de receptor de somatostatina (compuestos, etc. que se describen en los documentos WO01/25228, WO03/42204, WO98/44921, WO98/45285, WO99/22735), activadores de glucoquinasa (por ejemplo, Ro-28-1675), inhibidor de ACC₂ (acetil-CoA carboxilasa 2) y similares.

Los ejemplos de los agentes terapéuticos para complicaciones diabéticas incluyen inhibidores de aldosa reductasa (por ejemplo, tolrestat, epalrestat, zenarestat, zopolrestat, minalrestat, fidarestat, CT-112, ranirestat (AS-3201)), factores neurotróficos y potenciadores de los mismos (por ejemplo, NGF, NT-3, BDNF, agentes de promoción de la producción / secreción de la neurotrofina que se describen en el documento WO01/14372 (por ejemplo, 4-(4-clorofenil)-2-(2-metil-1-imidazolil)-5-[3-(2-metilfenoxi)propil]oxazol)), inhibidores de PKC (por ejemplo, mesilato de ruboxistaurina), inhibidores de AGE (por ejemplo, ALT946, pimagedina, bromuro de N-fenaciltiazolio (ALT766), EXO-226, Piridorin, piridoxamina), eliminadores de oxígeno activo (por ejemplo, ácido tióctico), vasodilatadores cerebrales (por ejemplo, tiaprida, mexiletina), agonistas de receptor de somatostatina (por ejemplo, BIM23190), inhibidores de quinasa-1 (ASK-1) reguladora de señal de apoptosis y similares.

Los ejemplos de los agentes anti-hiperlipidemia incluyen compuestos de estatina que son inhibidores de la síntesis del colesterol (por ejemplo, cerivastatina, pravastatina, simvastatina, lovastatina, rosuvastatina, atorvastatina, fluvastatina, pitavastatina o sales de las mismas (por ejemplo, sal de sodio, etc.), etc.), inhibidores de escualeno sintetasa o compuestos de fibrato que tienen un efecto de reducción de triglicéridos (por ejemplo, bezafibrato, clofibrato, simfibrato, clinofibrato, etc.), inhibidores de la absorción de colesterol (por ejemplo, zechia), resinas de intercambio aniónico (por ejemplo, colestiramina), probucol, fármacos de ácido nicotínico (por ejemplo, nicomol, niceritrol), fitosteroles (por ejemplo, esteroles de soja, γ -orizanól), preparaciones de aceite de pescado (EPA, DHA, Omacor, etc.) agonistas de PPAR α , agonistas de PPAR γ , agonistas de PPAR δ , agonistas de LXR, antagonistas de FXR, agonistas de FXR, inhibidores de DGAT, inhibidores de MGAT, inhibidores de MTP (por ejemplo, lomitapida), medicamentos de ácido nucleico que contienen ApoB antisentido (por ejemplo, mipomersen) u oligonucleótido de PCSK9 ARNip antisentido, y similares.

Los ejemplos del agente anti-arteriosclerótico incluyen inhibidores de Lp-PLA2 (por ejemplo, darapladib, rilapladib,

etc.), inhibidores de FLAP (por ejemplo, AM-103, AM-803, DG-031, etc.), inhibidores de sPLA2 (por ejemplo, varespladib), inhibidores de 5-lipoxigenasa (por ejemplo, VIA-2291, etc.), inhibidores de acil coenzima A colesterol aciltransferasa (ACAT) (por ejemplo, melinamida, Avasimibe, Eflucimibe, etc.), agentes de regresión de placas ricas en lípidos (por ejemplo, los compuestos que se describen en los documentos WO02/06264, WO03/059900, etc.), preparaciones de HDL (por ejemplo, CSL-111, etc.), inhibidores de CTEP (por ejemplo, torcetrapib, anacetrapib, dalcetrapib, etc.), inhibidores de MMP, inhibidores de quimasa, inhibidores de SPT, ApoA-1 y moléculas relacionadas de los mismos (por ejemplo, ApoA-1 Milano, D-4F, L-4F, etc.) y similares.

Los ejemplos de los agentes anti-hipertensores incluyen inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (por ejemplo, captoprilo, enalaprilo, delapirilo, etc.), antagonistas de la angiotensina II (por ejemplo, candesartán cilexetilo, candesartán, azilsartán, azilsartán medoxomilo, losartán, losartan potasio, eprosartán, valsartán, termisartán, irbesartán, tasosartán, olmesartán, olmesartán medoxomilo, etc.), antagonistas del calcio (por ejemplo, manidipina, nifedipina, amlodipina, efonidipina, nicardipina, etc.), β -bloqueantes (por ejemplo, propranolol, nadolol, timolol, nipradilol, bunitrolol, indenolol, penbutolol, carteolol, carvedilol, pindolol, acebutolol, atenolol, bisoprolol, metoprolol, labetalol, amosulalol, arotinolol, etc.), clonidina y similares.

Los ejemplos del agente anti-obesidad incluyen inhibidores de la captación de monoamina (por ejemplo, fentermina, sibutramina, mazindol, fluoxetina, tesofensina), agonistas del receptor de serotonina 2C (por ejemplo, lorcaserina), antagonistas del receptor de serotonina 6, receptores de histamina H3, agentes de modulación de GABA (por ejemplo, topiramato), antagonistas del neuropéptido Y (por ejemplo, velneperit), antagonistas del receptor de cannabinoides (por ejemplo, rimonabant, taranabant), antagonistas de grelina, antagonistas del receptor de grelina, inhibidores de la enzima de acilación de grelina, antagonistas del receptor opioide (por ejemplo, GSK-1521498), antagonistas del receptor de orexina, agonistas de receptor de melanocortina 4, inhibidores de 11β -hidroxiesteroide deshidrogenasa (por ejemplo, AZD-4017), inhibidores de lipasa pancreática (por ejemplo, orlistat, cetilistat), agonistas de $\beta 3$ (por ejemplo, N-5984), inhibidores de diacilglicerol aciltransferasa 1 (DGAT1), inhibidores de acetil CoA carboxilasa (ACC), inhibidores de la enzima de desaturación de la ácido esteárico CoA, inhibidores de la proteína de transferencia de triglicérido microsómico (por ejemplo, R-256918), inhibidor de portador del cotransporte de Na-glucosa (por ejemplo, JNJ-28431754, remogliflozina), inhibidores de NF κ B (por ejemplo, HE-3286), agonistas de PPAR (por ejemplo, GFT-505, DRF-11605), inhibidores de fosfotirosina fosfatasa (por ejemplo, vanadato de sodio, Trodusquemín), agonistas de GPR119 (por ejemplo, PSN-821), activadores de glucoquinasa (por ejemplo, AZD-1656), leptina, derivados de leptina (por ejemplo, metreleptina), CNTF (factor neurotrófico ciliar), BDNF (factor neurotrófico derivado del cerebro), agonistas de colecistoquinina, preparaciones de péptido-1 (GLP-1) de tipo glucagón (por ejemplo, preparación de GLP-1 animal extraída de páncreas de ganado bovino y ganado porcino; preparaciones de GLP-1 humano sintetizadas por ingeniería genética usando *Escherichia coli*, levadura; fragmento o derivado de GLP-1 (por ejemplo, exenatida, liraglutida)), preparaciones de amilina (por ejemplo, pramlintida, AC-2307), agonistas del neuropéptido Y (por ejemplo, PYY3-36, derivado de PYY3-36, obinepitida, TM-30339, TM-30335), preparaciones de oxintomodulina: preparaciones de FGF21 (por ejemplo, preparación de FGF21 animal extraído del páncreas de ganado bovino y ganado porcino; preparaciones de FGF21 humano sintetizadas por ingeniería genética usando *Escherichia coli*, levadura; fragmento o derivado de FGF21)), disuasivos alimenticios (por ejemplo, P-57) y similares.

Los ejemplos de los diuréticos incluyen derivados de xantina (por ejemplo, teobromo y salicilato de sodio, teobromo y salicilato de calcio, etc.), preparaciones de tiazida (por ejemplo, etiazida, ciclopentiazida, triclorometiazida, hidrocortotiazida, hidroflumetiazida, bencilhidrocortotiazida, penflutiazida, politiazida, meticlotiazida, etc.), preparaciones de antialdosterona (por ejemplo, espironolactona, eplerenona, triamterena, etc.), inhibidores de carbonato deshidratasa (por ejemplo, acetazolamida, etc.), preparaciones de clorobencenosulfonamida (por ejemplo, clortalidona, mefrusida, indapamida, etc.), azosemida, isosorbida, ácido etacrínico, piretanida, bumetanida, furosemida y similares.

Los ejemplos de agentes anti-hiperuricémicos o antigota incluyen alopurinol, probenecid, colchicina, benzbromarona, febuxostat, citrato y similares.

Los ejemplos del agente antitrombótico incluyen anticoagulantes [por ejemplo, heparina de sodio, heparina cálcica, warfarina cálcica (warfarina), fármacos anti-trombina (por ejemplo, aragatrobán, dabigatrán), inhibidores del factor Xa de coagulación sanguínea activado (por ejemplo, rivaroxabán, apixabán, edoxabán, YM-150, compuestos que se describen en los documentos WO02/06234, WO2004/048363, WO2005/030740, WO2005/058823, WO2005/113504 y WO2004/048363 e tc.), etc.], agentes trombolíticos [por ejemplo, tPA, uroquinasa, tisoquinasa, alteplasa, nateplasa, monteplasa, pamiteplasa], agentes antiplaquetarios [por ejemplo, aspirina, sulfínpirazona (anturán), dipiridamol (persantina), ticlopidina (panaldina), cilostazol (pletal), antagonistas de GPIIb/IIIa (por ejemplo, reopro, etc.), clopidogrel, prasugrel, ticagrelor, E5555, SHC530348, icosapentato de etilo, beraprost de sodio, clorhidrato de sarpogrelato, etc.] y similares.

Los ejemplos de los agentes anti-inflamatorios incluyen agentes anti-inflamatorios no esteroideos tales como acetaminofeno, fenasetina, etenzamida, sulpirina, antipirina, migrenina, aspirina, ácido mefenámico, ácido flufenámico, diclofenaco de sodio, ioxoprofeno de sodio, fenilbutazona, indometacina, ibuprofeno, ketoprofeno, naproxeno, oxaprozina, flurbiprofeno, fenbufeno, pranoprofeno, floctafenina, epirizol, clorhidrato de tiaramida,

zaltoprofeno, gabexato mesilato, camostat mesilato, ulinastatina, colchicina, probenecid, sulfinpirazona, benzbromarona, alopurinol, tiomalato de sodio de oro, hialuronato de sodio, salicilato de sodio, clorhidrato de morfina, ácido salicílico, atropina, escopolamina, morfina, petidina, levorfanol, ketoprofeno, naproxeno, oximorfona y sales de los mismos, etc., y similares.

5 Los ejemplos de los agentes quimioterápicos incluyen agentes alquilantes (por ejemplo, ciclofosfamida, ifosfamida, etc.), antagonistas metabólicos (por ejemplo, metotrexato, 5-fluorouracilo, etc.), antibióticos antitumorales (por ejemplo, mitomicina, adriamicina, etc.), agentes antitumorales derivados de plantas (por ejemplo, vincristina, vindesina, Taxol, etc.), cisplatino, carboplatino, etopósido y similares. De estos, se prefieren Furtulon o NeoFurtulon, que son derivados de 5-fluorouracilo, y similares.

10 Los ejemplos de los agentes inmunoterápicos incluyen componentes de microorganismos o bacterianos (por ejemplo, derivado de muramilo dipéptido, Picibanil, etc.), polisacáridos que tienen actividad de potenciación de la inmunidad (por ejemplo, lentinán, esquizoflán, crestina, etc.), citocinas que se obtuvieron mediante técnicas de ingeniería genética (por ejemplo, interferón, interleucina (IL), etc.), factores estimulantes de colonias (por ejemplo, factor estimulante de colonias de granulocitos, eritropoietina, etc.) y similares, dando preferencia a IL-1, IL-2, IL-12
15 y similares.

Los ejemplos de los agentes terapéuticos para osteoporosis incluyen alfacalcidol, calcitriol, elcatonina, calcitonina de salmón, estriol, ipriflavona, pamidronato disódico, alendronato de sodio hidratado, incadronato disódico y similares.

Los ejemplos de los agentes anti-demencia incluyen tacrina, donepezilo, rivastigmina, galantamina y similares.

Los ejemplos de los agentes de mejora de la disfunción eréctil incluyen apomorfina, citrato de sildenafil y similares.

20 Los ejemplos de los agentes terapéuticos para la incontinencia urinaria / frecuencia urinaria incluyen clorhidrato de flavoxato, clorhidrato de oxibutinina, clorhidrato de propiverina y similares.

Los ejemplos de los agentes terapéuticos para disuria incluyen inhibidores de la acetilcolina esterasa (por ejemplo, distigmina) y similares.

Además, fármacos que tienen una actividad que mejora la caquexia establecida en modelos animales y situaciones clínicas, tal como inhibidores de ciclooxigenasa (por ejemplo, indometacina, etc.) [*Cancer Research*, Vol. 49, páginas 5935 - 5939, 1989], derivados de progesterona (por ejemplo, acetato de megestrol) [*Journal of Clinical Oncology*, Vol. 12, páginas 213 - 225, 1994], glucoesteroides (por ejemplo, dexametasona, etc.), agentes de metoclopramida, agentes de tetrahydrocannabinol (todas las publicaciones son como se ha mencionado en lo que antecede), agentes de mejora del metabolismo de las grasas (por ejemplo, ácido eicosapentanoico, etc.) [*British Journal of Cancer*, Vol. 68, páginas 314 - 318, 1993], hormonas del crecimiento, IGF-1, o anticuerpos frente a un factor de inducción de la caquexia tal como TNF- α , LIF, IL-6, oncostatina M y similares, pueden usarse junto con el compuesto de la presente invención.

Además, los ejemplos del agente concomitante incluyen fármacos de promoción de la regeneración de nervios (por ejemplo, Y-128, VX853, prosaptida), antidepresivos (por ejemplo, desipramina, amitriptilina, imipramina),
35 antiepilépticos (por ejemplo, lamotrigina), agentes antiarrítmicos (por ejemplo, mexiletina), ligandos de receptor de acetilcolina (por ejemplo, ABT-594), antagonistas del receptor de endotelina (por ejemplo, ABT-627), inhibidores de la captación de monoamina (por ejemplo, tramadol), analgésicos narcóticos (por ejemplo, morfina), agonistas de receptor de GABA (por ejemplo, gabapentina), agonistas de receptor de α_2 (por ejemplo, clonidina), analgésicos locales (por ejemplo, capsaicina), fármacos antiangustia (por ejemplo, benzodiazepinas), agonistas de dopamina
40 (por ejemplo, apomorfina), midazolam, ketoconazol y similares.

El agente de combinación preferiblemente incluye antagonista del calcio, antagonista del receptor de aldosterona, diurético, preparación de insulina, sensibilizador a la insulina, inhibidor de dipeptidil peptidasa IV, inhibidor de α -glucosidasa, agente de biguanida, secretagogo de insulina (preferiblemente agente de sulfonilurea) y similares. En particular, se prefieren antagonistas del calcio tales como amlodipina y similares, antagonistas del receptor de aldosterona tal como eplerenona y similares, diurético tal como hidroclorotiazida, clortalidona y similares, sensibilizadores a la insulina tales como clorhidrato de pioglitazona y similares, y agentes terapéuticos para diabetes tales como alogliptina, metformina y similares.

El momento de la administración del agente de combinación que se ha mencionado en lo que antecede no está limitado, y el compuesto de la presente invención y un agente de combinación pueden administrarse de forma simultánea al sujeto de administración, o pueden administrarse con diferencia de tiempo. La dosis del agente de combinación puede ser de acuerdo con la dosis clínica, y puede determinarse de forma apropiada de acuerdo con el sujeto de administración, vía de administración, enfermedad, combinación y similares.

El agente de combinación que se ha mencionado en lo precedente puede ser una combinación de dos o más tipos de los mismos combinados en unas relaciones apropiadas. En el presente caso, el momento de la administración del compuesto de la presente invención y un agente de combinación no está limitado, y sólo es necesario combinar el

compuesto de la presente invención y un agente de combinación en el momento de la administración.

Los ejemplos de tal modo de administración incluyen los siguientes:

(1) administración de una única preparación que se obtiene procesando de forma simultánea el compuesto de la presente invención y el agente concomitante, (2) administración simultánea de dos tipos de preparaciones del compuesto de la presente invención y el agente concomitante, que se han producido forma separada, por la misma vía de administración, (3) administración de dos tipos de preparaciones del compuesto de la presente invención y el agente concomitante, que se han producido de forma separada, por la misma vía de administración de forma escalonada, (4) administración simultánea de dos tipos de preparaciones del compuesto de la presente invención y el agente concomitante, que se han producido de forma separada, por diferentes vías de administración, (5) administración de dos tipos de preparaciones del compuesto de la presente invención y el agente concomitante, que se han producido de forma separada, por diferentes vías de administración de forma escalonada (por ejemplo, administración en el orden del compuesto de la presente invención y el agente concomitante, o en el orden inverso) y similares. La dosis del agente concomitante puede determinarse de forma apropiada basándose en la dosis clínicamente empleada. La relación de mezclado del compuesto de la presente invención y el agente concomitante puede seleccionarse de forma apropiada de acuerdo con el sujeto de administración, vía de administración, enfermedad objetivo, estado, combinación, y otros factores. En los casos en los que el sujeto de administración es humano, por ejemplo, el agente concomitante puede usarse en una cantidad de 0,01 a 100 partes en peso por parte en peso del compuesto de la presente invención.

Cuando el compuesto de la presente invención se usa junto con un agente concomitante, la cantidad de cada fármaco puede reducirse dentro de un intervalo seguro considerando el efecto opuesto de estos fármacos. En particular, la dosis del sensibilizador a la insulina, secretagogo de insulina y biguanida pueden reducirse con respecto a un nivel convencional. Como resultado, los efectos secundarios posiblemente causados por estos agentes pueden prevenirse de forma segura. Además, la dosis del agente terapéutico para complicaciones diabéticas, agente anti-hiperlipidemia o agente anti-hipertensor puede reducirse y, como resultado, pueden prevenirse eficazmente los efectos secundarios posiblemente causados por estos fármacos.

Debido a que el compuesto de la presente invención potencia la actividad hipoglucémica de otros sensibilizadores a la insulina, un uso combinado del compuesto de la presente invención y otros sensibilizadores a la insulina (preferiblemente clorhidrato de pioglitazona) potencia notablemente un efecto profiláctico y/o terapéutico frente a enfermedades en las que está implicada la resistencia a la insulina, tal como diabetes tipo II y similares.

Método de producción

El método de producción del compuesto (I) se explica en lo sucesivo.

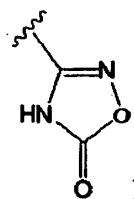
El compuesto (I) puede producirse, por ejemplo, mediante el método que se muestra en lo sucesivo o un método análogo al mismo y similares. En el siguiente método de síntesis, los compuestos de material de partida respectivos pueden formar una sal a condición de que esta no inhiba la reacción. Como tal sal, se usan las ejemplificadas como una sal del compuesto que se ha mencionado en lo que antecede representado por la fórmula (I). Los compuestos de material de partida pueden estar comercialmente disponibles cuando no se describe un método de producción específico, o pueden producirse de acuerdo con un método conocido *per se* o un método análogo al mismo.

A pesar de que el rendimiento del compuesto (I) que se obtiene mediante cada uno de los siguientes métodos puede variar dependiendo de las condiciones de reacción que se usen, el compuesto (I) puede obtenerse con facilidad a una alta pureza a partir de los productos resultantes mediante unos medios de separación y de purificación convencionales (por ejemplo, recristalización, cromatografía en columna y similares).

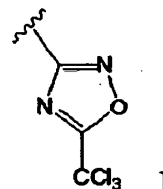
Reacción (a)



en donde X, Y, Z, R¹, R², R³, W y A son como se han definido en lo que antecede.



En la reacción (a), el compuesto (Ib) [Compuesto (I) en donde B es



se obtiene a partir del compuesto (Ia) [Compuesto (I) en donde B es

que se obtiene mediante la reacción (g) o (h) que se menciona en lo sucesivo, en presencia de una solución alcalina acuosa. Esta reacción se realiza, en general, usando aproximadamente 1 - 3 moles de una solución alcalina acuosa por 1 mol del compuesto (Ia) en un disolvente inerte para la reacción.

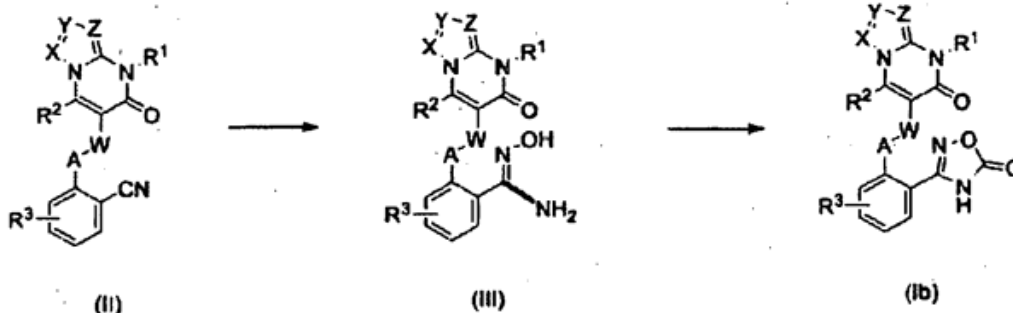
Los ejemplos del disolvente inerte para la reacción incluyen éteres tales como 1,4-dioxano, tetrahidrofurano y similares; alcoholes tales como metanol, etanol y similares; agua y similares. Estos disolventes pueden usarse como una mezcla de dos o más tipos de los mismos en una relación apropiada.

Los ejemplos de los álcalis incluyen hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio, carbonato de sodio, carbonato de potasio y similares.

La temperatura de reacción es, en general, de aproximadamente -50 °C a aproximadamente 150 °C, preferiblemente de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 60 °C.

El tiempo de reacción es, en general, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 20 h.

Reacción (b)



en donde X, Y, Z, R¹, R², R³, W y A son como se han definido en lo que antecede.

En la reacción (b), el compuesto (II) que se obtiene en la reacción (d), (f), (i) o (j) que se menciona en lo sucesivo se convierte en el compuesto (III), y se somete a un cierre de anillo para dar el compuesto (Ib).

La reacción para obtener el compuesto (III) a partir del compuesto (II) se realiza usando aproximadamente 1 - 20 moles de hidroxilamina por 1 mol del compuesto (II) en un disolvente orgánico inerte para la reacción.

Los ejemplos del disolvente orgánico inerte para la reacción incluyen amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y similares; alcoholes tales como metanol, etanol y similares; éteres tales como 1,4-dioxano, tetrahidrofurano y similares; sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido y similares, y similares. Estos disolventes pueden usarse en una mezcla de dos o más tipos de los mismos en una relación apropiada.

Los ejemplos de hidroxilamina incluyen sales de ácido inorgánico tales como clorhidrato de hidroxilamina, hidrosulfato de hidroxilamina y similares, sales de ácido orgánico tales como oxalato de hidroxilamina, etc., y similares. Cuando se usa la sal de ácido inorgánico o sal de ácido orgánico de hidroxilamina, la reacción se realiza, preferiblemente, en la presencia conjunta de un equivalente o pequeño exceso de una base adecuada tal como carbonato de potasio, hidrogenocarbonato de sodio, hidróxido de sodio, trietilamina, metóxido de sodio, hidruro de sodio y similares. Cuando se usa una sal de ácido inorgánico o sal de ácido orgánico de hidroxilamina, la reacción puede realizarse usando aproximadamente un 5 - 20 % de agua en el disolvente orgánico.

La temperatura de reacción es, en general, de aproximadamente -50 °C a aproximadamente 150 °C, preferiblemente

de aproximadamente 25 °C a aproximadamente 100 °C.

El tiempo de reacción es, en general, de aproximadamente 3 a aproximadamente 48 h.

La reacción para obtener el compuesto (Ib) a partir del compuesto (III) se realiza usando aproximadamente 1 - 2 moles de un reactivo de carbonilación por 1 mol del compuesto (III) en presencia de una cantidad equivalente o pequeño exceso de una base en un disolvente que no afecta de forma adversa a la reacción.

Los ejemplos del reactivo de carbonilación incluyen N,N'-carbonildiimidazol, trifosgeno, clorocarbonato de metilo, clorocarbonato de etilo y similares.

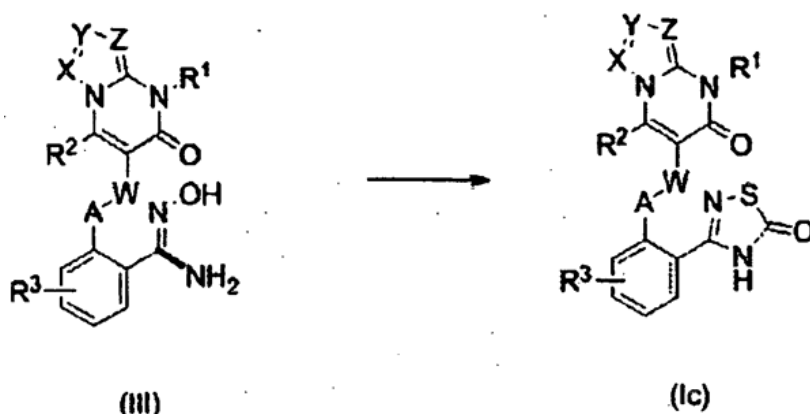
Los ejemplos de la base incluyen aminas orgánicas tales como trietilamina, piridina, diisopropiletilamina, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno y similares; sales inorgánicas tales como carbonato de potasio, carbonato de sodio, etc., y similares.

Los ejemplos del disolvente que no afecta de forma adversa a la reacción incluyen carbonos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono y similares; amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y similares; éteres tales como éter dietílico, 1,4-dioxano, tetrahydrofurano, etc., y similares. Estos disolventes pueden usarse en una mezcla de dos o más tipos de los mismos en una relación apropiada.

La temperatura de reacción es, en general, de aproximadamente -50 °C a aproximadamente 100 °C, preferiblemente de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 50 °C.

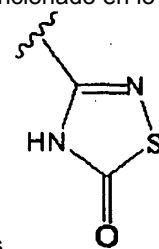
El tiempo de reacción es, en general, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 5 h.

Reacción (c)



en donde X, Y, Z, R¹, R², R³, W y A son como se han definido en lo que antecede.

En la reacción (c), el compuesto (III) que se obtiene en la reacción (b) que se ha mencionado en lo que antecede se



somete a un cierre de anillo para dar el compuesto (Ic) [Compuesto (I) en donde B es

Esta reacción se realiza usando aproximadamente 1 - 2 moles de 1,1-tiocarbonildiimidazol por 1 mol del compuesto (III) en presencia de ácido de Lewis en un disolvente orgánico que no afecta de forma adversa a la reacción.

El ácido de Lewis no está particularmente limitado, a condición de que la reacción avance y, por ejemplo, pueden mencionarse complejo de trifluoruro de boro - éter dietílico, cloruro de estaño (II), cloruro de cinc, cloruro de cobre (I) y similares. La cantidad de los ácidos de Lewis es, preferiblemente, de aproximadamente 1 a 3 moles por 1 mol del compuesto (III).

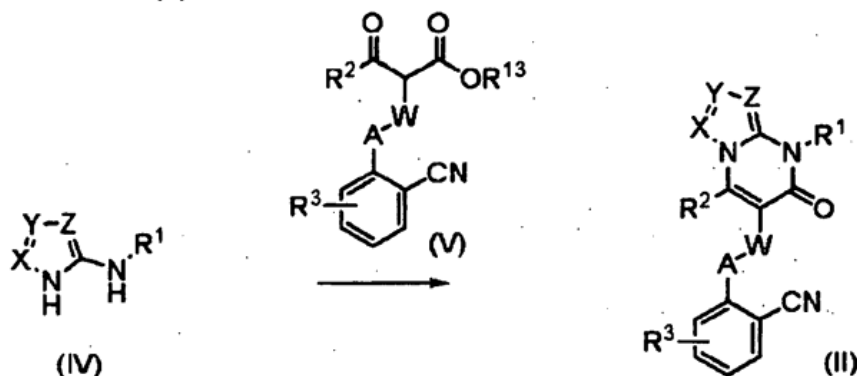
Los ejemplos del disolvente orgánico que no afecta de forma adversa a la reacción incluyen carbonos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono y similares; amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y similares; dimetilsulfóxido y similares; éteres tales como éter dietílico, 1,4-dioxano, tetrahydrofurano y similares, y similares. Estos disolventes pueden usarse en una mezcla de dos o más tipos de los

mismos en una relación apropiada.

La temperatura de reacción es, en general, de aproximadamente -50 °C a aproximadamente 100 °C, preferiblemente de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 50 °C.

El tiempo de reacción es, en general, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 5 h.

Reacción (d)



en donde X, Y, Z, R¹, R², R³, W y A son como se han definido en lo que antecede, y R¹³ es un grupo alquilo (por ejemplo, metilo, etilo, terc-butilo).

En la reacción (d), el compuesto (II), que es el compuesto de material de partida de la reacción (b) que se ha mencionado en lo que antecede, se obtiene mediante una reacción de condensación del compuesto (IV) que se obtiene mediante la reacción (e) y el compuesto (V) que se mencionan en lo sucesivo. Esta reacción se realiza, en general, usando aproximadamente 1 - 10 moles del compuesto (V) por 1 mol del compuesto (IV) sin un disolvente o en un disolvente orgánico que no afecta de forma adversa a la reacción. Esta reacción puede realizarse en presencia de una base.

Los ejemplos del disolvente orgánico que no afecta de forma adversa a la reacción incluyen amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y similares; alcoholes tales como metanol, etanol y similares; éteres tales como 1,4-dioxano, tetrahidrofurano y similares; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, triclorobenceno y similares; y anilinas tales como anilina, N,N-diétilanilina y similares. Estos disolventes pueden usarse en una mezcla de dos o más tipos de los mismos en una relación apropiada.

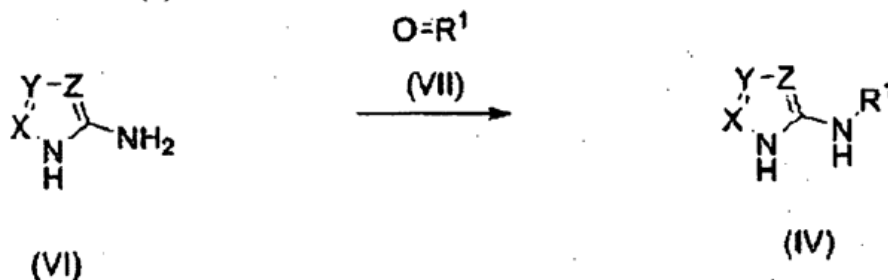
La base no está particularmente limitada, a condición de que la reacción avance, y ejemplos de los mismos incluyen sales de metales alcalinos, tales como hidróxido de potasio, hidróxido de sodio, hidrogenocarbonato de sodio, carbonato de potasio y similares; aminas tales como piridina, trietilamina, N,N-dimetilanilina, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno y similares; hidruros de metal tales como hidruro de potasio, hidruro de sodio y similares; y alcóxidos de metales alcalinos tales como metóxido de sodio, etóxido de sodio, terc-butoxido de potasio y similares.

La temperatura de reacción es, en general, de aproximadamente -50 °C a aproximadamente 300 °C, preferiblemente de aproximadamente 25 °C a aproximadamente 200 °C.

El tiempo de reacción es, en general, de aproximadamente 1 a aproximadamente 48 h. La reacción que se ha mencionado en lo que antecede puede realizarse usando un aparato de síntesis de microondas. En el presente caso, la temperatura de reacción es, en general, de aproximadamente -50 °C a aproximadamente 300 °C, preferiblemente de aproximadamente 100 °C a aproximadamente 250 °C. El tiempo de reacción es, en general, de aproximadamente 15 min a aproximadamente 12 h.

El compuesto (V), que es el compuesto de material de partida de esta reacción, puede producirse de acuerdo con un método conocido *per se*, por ejemplo, el método que se describe en *Journal of Medicinal Chemistry* vol. 37, página 2371 (1994) o el método que se describe en el documento WO2008/062905, o un método análogo al mismo.

Reacción (e)



en donde X, Y, Z y R¹ son como se han definido en lo que antecede.

En la reacción (e), el compuesto (IV), que es el compuesto de material de partida de la reacción (d) que se ha mencionado en lo que antecede, se obtiene mediante una reacción de aminación reductora del compuesto (VI) y el compuesto (VII). Esta reacción se realiza de acuerdo con un método conocido *per se*, por ejemplo, el método que se describe en *Journal of Organic Chemistry* vol. 61, página 3849 (1996) y similares, o un método análogo al mismo, y se realiza, en general, usando aproximadamente 1 - 10 moles del compuesto (VII) y aproximadamente 1 - 10 moles de un agente reductor adecuado por 1 mol del compuesto (VI) en un disolvente inerte para la reacción.

Los ejemplos del disolvente inerte para la reacción incluyen hidrocarburos halogenados tales como cloroformo, diclorometano y similares; éteres tales como 1,4-dioxano, tetrahidrofurano y similares; alcoholes tales como metanol, etanol y similares; agua, ácido acético y similares. Estos disolventes pueden usarse en una mezcla de dos o más tipos de los mismos en una relación apropiada.

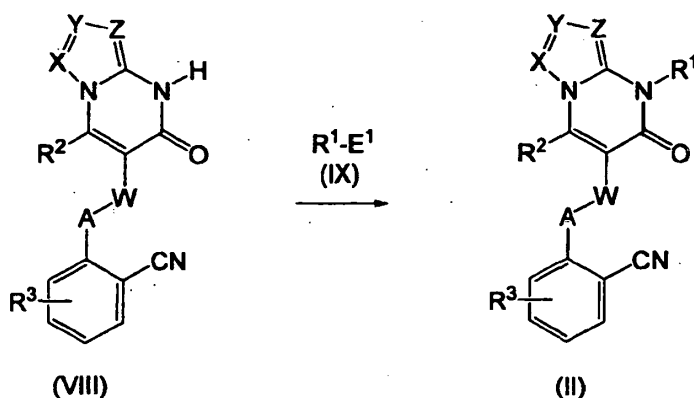
Los ejemplos del agente reductor incluyen ácido fórmico, borohidruro de sodio, triacetoxiborohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio y similares.

La temperatura de reacción es, en general, de aproximadamente -50 °C a aproximadamente 150 °C, preferiblemente de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 60 °C.

El tiempo de reacción es, en general, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 20 h.

El compuesto (VI), que es el compuesto de material de partida de esta reacción, puede producirse de acuerdo con un método conocido *per se*, por ejemplo, el método que se describe en *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters* vol. 17, página 6220 (2007) o un método análogo al mismo.

Reacción (f)



en donde X, Y, Z, R¹, R², R³, W y A son como se han definido en lo que antecede, y E1 es un grupo saliente (por ejemplo, átomos de halógeno tales como cloro, bromo, yodo, etc., ésteres de ácido sulfónico sustituidos tales como éster del ácido metanosulfónico, éster del ácido p-toluenosulfónico, éster del ácido trifluorometanosulfónico, etc., ácido borónico o éster del ácido borónico, hidroxilo, etc.).

En la reacción (f), el compuesto (VIII) se hace reaccionar con el compuesto (IX) para producir el compuesto (II), que es el compuesto de material de partida de la reacción (b) que se ha mencionado en lo que antecede. Esta reacción se realiza, en general, usando 1 - 4 moles del compuesto (IX) por 1 mol del compuesto (VIII).

El compuesto (VIII), que es el compuesto de material de partida de esta reacción, puede producirse de acuerdo con un método análogo al método de producción que se muestra en la reacción (d) que se ha mencionado en lo que antecede.

Quando E1 es un átomo de halógeno o éster de ácido sulfónico sustituido, la reacción se realiza de acuerdo con un método convencional en presencia de una base en un disolvente que no afecta de forma adversa a la reacción.

Los ejemplos de la base incluyen sales de metales alcalinos, tales como hidróxido de potasio, hidróxido de sodio, hidrogenocarbonato de sodio, carbonato de potasio y similares; aminas tales como piridina, trietilamina, N,N-dimetilanilina, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno y similares; hidruros de metal tales como hidruro de potasio, hidruro de sodio y similares; alcóxidos de metales alcalinos tales como metóxido de sodio, etóxido de sodio y terc-butóxido de potasio, y similares.

La cantidad de estas bases que ha de usarse es, preferiblemente, de aproximadamente 1 - aproximadamente 5 moles por 1 mol del compuesto (VIII).

Los ejemplos del disolvente que no afecta de forma adversa a la reacción incluyen hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, xileno y similares; nitrilos tales como acetonitrilo, propionitrilo y similares; éteres tales como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, éter dietílico y similares; cetonas tales como acetona, 2-butanona y similares; hidrocarburos halogenados tales como cloroformo, diclorometano y similares; amidas tales como N,N-dimetilformamida y similares; sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido, etc., y similares. Estos disolventes pueden usarse en una mezcla de dos o más tipos de los mismos en una relación apropiada.

La temperatura de reacción es, en general, de aproximadamente -50 °C a aproximadamente 150 °C, preferiblemente de aproximadamente -10 °C a aproximadamente 100 °C.

El tiempo de reacción es, en general, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 20 h.

Quando E1 es hidroxilo, esta reacción se realiza de acuerdo con un método conocido *per se*, por ejemplo, el método que se describe en *Synthesis*, pág. 1 (1981) y similares o un método análogo al mismo. Es decir, esta reacción se realiza, en general, en presencia de un compuesto de fósforo orgánico y de un reactivo azo en un disolvente que no afecta de forma adversa a la reacción.

Los ejemplos del compuesto de fósforo orgánico incluyen trifenilfosfina, tri(n-butil)fosfina y similares.

Los ejemplos del reactivo azo incluyen azodicarboxilato de dietilo, azodicarboxilato de diisopropilo, azodicarbonil-dipiperazina y similares.

La cantidad del compuesto de fósforo orgánico o el reactivo azo que ha de usarse es, preferiblemente, de aproximadamente 1 - aproximadamente 5 moles por 1 mol del compuesto (VIII).

Los ejemplos del disolvente que no afecta de forma adversa a la reacción incluyen éteres tales como éter dietílico, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano y similares; hidrocarburos halogenados tales como cloroformo, diclorometano y similares; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, xileno y similares; amidas tales como N,N-dimetilformamida y similares; sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido, etc., y similares. Estos disolventes pueden usarse en una mezcla de dos o más tipos de los mismos en una relación apropiada.

La temperatura de reacción es, en general, de aproximadamente -50 °C a aproximadamente 150 °C, preferiblemente de aproximadamente -10 °C a aproximadamente 100 °C.

El tiempo de reacción es, en general, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 20 h.

En particular, cuando E1 es un átomo de halógeno o éster de ácido sulfónico sustituido, y R¹ es un grupo cíclico aromático de 5 o 6 miembros, esta reacción puede promoverse de acuerdo con un método conocido *per se*, por ejemplo, el método que se describe en *Journal of the American Chemical Society* vol. 124, página 7421 (2002) y similares, o un método análogo al mismo, en presencia de un catalizador de metal. Los ejemplos del catalizador de metal incluyen complejo de paladio (por ejemplo, acetato de paladio, cloruro de paladio, tetraquis(trifenilfosfina)paladio, diclorobis(trifenilfosfina)paladio, [1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno]dicloropaladio, etc.), compuestos de cobre (por ejemplo, polvo de cobre, cloruro de cobre (I), yoduro de cobre (I), acetato de cobre (I), etc.), compuestos de níquel (por ejemplo, tetraquis(trifenilfosfina)níquel, etc.), compuestos de rodio (por ejemplo, cloruro de tris(trifenilfosfina)rodio, etc.), compuestos de platino y similares.

La cantidad de estos catalizadores de metal que ha de usarse es de aproximadamente 0,000001 moles - 5 moles, preferiblemente 0,0001 moles - 1 mol, por 1 mol del compuesto (VIII).

La reacción que se ha mencionado en lo que antecede puede realizarse en presencia de una base y/o de un ligando. Los ejemplos de la base incluyen alcóxidos de metales tales como fenóxido de potasio, terc-butóxido de sodio y similares; sales inorgánicas tales como carbonato de potasio, carbonato de sodio, carbonato de cesio, fosfato de potasio y similares, y similares. Los ejemplos del ligando incluyen compuestos de fósforo orgánicos tales como trifenilfosfina, tri-terc-butilfosfina, tri-ciclohexilfosfina, BINAP (2,2'-bis(difenilfosfina)-1,1'-binaftilo) y similares; compuestos de amina orgánicos tales como N,N'-dimetil-ciclohexano-1,2-diamina, 2,2-bipiridilo y similares, y similares.

Cuando se usa un catalizador de metal inestable frente al oxígeno, esta reacción se realiza, preferiblemente, bajo una atmósfera de gas inerte (por ejemplo, argón, nitrógeno, etc.).

La temperatura de reacción es, en general, de aproximadamente -50 °C a aproximadamente 150 °C, preferiblemente de aproximadamente -10 °C a aproximadamente 100 °C.

- 5 El tiempo de reacción es, en general, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 20 h.

Cuando E1 es un ácido borónico o un éster del ácido borónico, esta reacción se realiza de acuerdo con un método conocido *per se*, por ejemplo, el método que se describe en *Tetrahedron Letters*, vol. 39, pág. 2933 (1998) y similares o un método análogo al mismo, en presencia de una base y un catalizador de metal, en un disolvente que no afecta de forma adversa a la reacción.

- 10 Los ejemplos de la base incluyen sales inorgánicas tales como carbonato de potasio, carbonato de sodio, carbonato de cesio y similares; alcóxidos de metales tales como metóxido de sodio, etóxido de sodio, terc-butoxido de potasio y similares; aminas tales como piridina, trietilamina, N,N-dimetilanilina, 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno, etc., y similares. Estas bases pueden usarse en una mezcla de dos o más tipos de las mismas en una relación apropiada.

- 15 Los ejemplos del catalizador de metal incluyen el cobre o sales del mismo (por ejemplo, acetato de cobre (II), cloruro de cobre (II) y similares), complejos de paladio (por ejemplo, acetato de paladio, cloruro de paladio, tetraquis(trifenilfosfina)paladio, diclorobis(trifenilfosfina)paladio, [1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno]dicloropaladio y similares), compuestos de níquel (por ejemplo, tetraquis(trifenilfosfina)níquel y similares), compuestos de rodio (cloruro de tris(trifenilfosfina)rodio y similares), compuestos de platino y similares. De estos, se prefieren el cobre y sales del mismo.

- 20 Los ejemplos del disolvente que no afecta de forma adversa a la reacción incluyen hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, xileno y similares; éteres tales como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, éter dietílico y similares; cetonas tales como acetona, 2-butanona y similares; hidrocarburos halogenados tales como cloroformo, diclorometano y similares; amidas tales como N,N-dimetilformamida y similares; sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido, etc., y similares. Estos disolventes pueden usarse en una mezcla de dos o más tipos de los mismos en una relación apropiada.

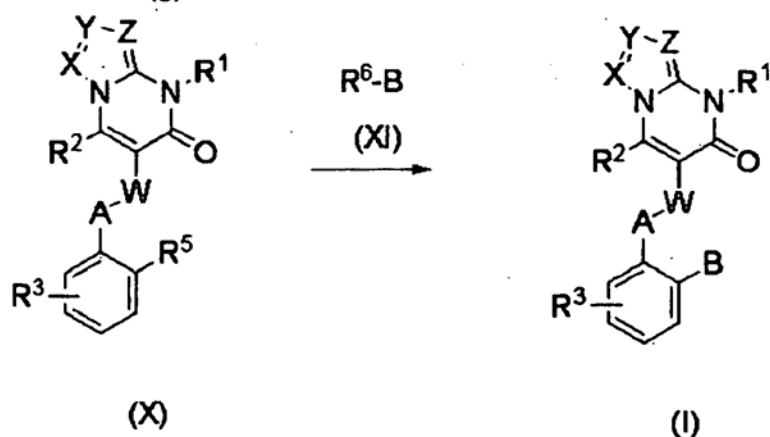
Cuando se usa cobre o una sal del mismo como un catalizador de metal, esta reacción se realiza, preferiblemente, bajo una atmósfera de aire o una atmósfera de oxígeno. Cuando se usa un catalizador de metal inestable frente al oxígeno, esta reacción se realiza, preferiblemente, bajo una atmósfera de gas inerte (por ejemplo, argón, nitrógeno y similares). Además, esta reacción puede realizarse usando tamices moleculares.

- 30 La cantidad del catalizador de metal que ha de usarse es de aproximadamente 0,000001 moles - 5 moles, preferiblemente 0,0001 moles - 1 mol, por 1 mol del compuesto (VIII).

La temperatura de reacción es, en general, de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 200 °C, preferiblemente 10 °C a aproximadamente 100 °C.

El tiempo de reacción es, en general, de aproximadamente 1 a aproximadamente 96 h.

Reacción (g)



- 35 en donde X, Y, Z, R¹, R², R³, B, W y A son como se han definido en lo que antecede, y cada uno de R⁵ y R⁶ es un grupo saliente (por ejemplo, átomos de halógeno tales como cloro, bromo, yodo, etc.; ésteres de ácido sulfónico sustituidos tales como éster del ácido metanosulfónico, éster del ácido p-toluenosulfónico, éster del ácido trifluorometano-sulfónico, etc.; grupo hidroxilo, etc.) o un metal (por ejemplo, potasio, sodio, litio, magnesio, cobre, mercurio, cinc, talio, boro, estaño, etc.).
- 40

En la reacción (g), el compuesto (X) se hace reaccionar con el compuesto (XI) para dar el compuesto (I).

Esta reacción se realiza usando aproximadamente 1 - 3 moles del compuesto (XI) por 1 mol del compuesto (X) en un disolvente orgánico que no afecta de forma adversa a la reacción.

5 Los ejemplos del disolvente orgánico que no afecta de forma adversa a la reacción incluyen alcoholes tales como metanol, etanol, etilenglicol y similares; éteres tales como éter dietílico, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano y similares; hidrocarburos halogenados tales como cloroformo, diclorometano y similares; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, xileno y similares; amidas tales como N,N-dimetilformamida y similares; sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido y similares, y similares. Estos disolventes pueden usarse en una mezcla de dos o más tipos de los mismos en una relación apropiada. Además, puede añadirse agua en una relación apropiada.

10 El compuesto (X), que es el compuesto de material de partida de esta reacción, puede producirse de acuerdo con un método análogo al método de producción que se muestra en la reacción (d) o la reacción (f) que se ha mencionado en lo que antecede.

15 Cuando R⁵ es un grupo saliente (por ejemplo, átomos de halógeno tales como cloro, bromo, yodo y similares; ésteres de ácido sulfónico sustituidos tales como éster del ácido trifluorometano-sulfónico y similares, etc.), y R⁶ es un metal (por ejemplo, potasio, sodio, litio, magnesio, cobre, mercurio, cinc, talio, boro, estaño, etc.), esta reacción puede promoverse mediante la realización de la reacción en presencia de un catalizador de metal de acuerdo con un método conocido *per se*, por ejemplo, el método que se describe en *Journal of the American Chemical Society* vol. 124, página 7421 (2002) y similares, o un método análogo al mismo. Los ejemplos del catalizador de metal incluyen compuestos de paladio (por ejemplo, acetato de paladio, cloruro de paladio, tetraquis(trifenilfosfina)paladio, diclorobis(trifenilfosfina)paladio, [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio, etc.), compuestos de cobre (por ejemplo, polvo de cobre, cloruro de cobre (I), yoduro de cobre (I), acetato de cobre (I), etc.), compuestos de níquel (por ejemplo, tetraquis(trifenilfosfina)níquel, etc.), compuestos de rodio (por ejemplo, cloruro de tris(trifenilfosfina)rodio, etc.), compuestos de platino y similares.

25 La cantidad del catalizador de metal que ha de usarse es de aproximadamente 0,000001 moles - 5 moles, preferiblemente 0,0001 moles - 1 mol, por 1 mol del compuesto (X).

30 La reacción que se ha mencionado en lo que antecede puede realizarse en presencia de una base y/o de un ligando. Los ejemplos de la base incluyen alcóxidos de metales tales como fenóxido de potasio, terc-butóxido de sodio y similares; sales inorgánicas tales como carbonato de potasio, carbonato de sodio, carbonato de cesio, fosfato de potasio y similares, y similares. Los ejemplos del ligando incluyen compuestos de fósforo orgánicos tales como trifenilfosfina, tri-terc-butilfosfina, tri-ciclohexilfosfina, BINAP (2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo) y similares; compuestos de amina orgánicos tales como N,N'-dimetil-ciclohexano-1,2-diamina, 2,2-bipiridilo y similares, y similares.

Cuando se usa un catalizador de metal inestable frente al oxígeno, esta reacción se realiza, preferiblemente, bajo una atmósfera de gas inerte (por ejemplo, argón, nitrógeno, etc.).

35 La temperatura de reacción es, en general, de aproximadamente -50 °C a aproximadamente 150 °C, preferiblemente de aproximadamente -10 °C a aproximadamente 120 °C.

El tiempo de reacción es, en general, de aproximadamente 0,5 - aproximadamente 20 h.

40 Cuando R⁵ es un metal (por ejemplo, potasio, sodio, litio, magnesio, cobre, mercurio, cinc, talio, boro, estaño, etc.), y R⁶ es un grupo saliente (por ejemplo, átomos de halógeno tales como cloro, bromo, yodo, etc.; ésteres de ácido sulfónico sustituidos tales como éster del ácido trifluorometanosulfónico, etc., y similares), esta reacción puede promoverse mediante la realización de la reacción en presencia de un catalizador de metal de acuerdo con un método conocido *per se*, por ejemplo, el método que se describe en *Journal of the American Chemical Society* vol. 124, página 7421 (2002) y similares, o un método análogo al mismo. Los ejemplos del catalizador de metal incluyen compuestos de paladio (por ejemplo, acetato de paladio, cloruro de paladio, tetraquis(trifenilfosfina)paladio, diclorobis(trifenilfosfina)paladio, [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio, etc.), compuestos de cobre (por ejemplo, polvo de cobre, cloruro de cobre (I), yoduro de cobre (I), acetato de cobre (I), etc.), compuestos de níquel (por ejemplo, tetraquis(trifenilfosfina)níquel, etc.), compuestos de rodio (por ejemplo, cloruro de tris(trifenilfosfina)rodio, etc.), compuestos de platino y similares.

50 La cantidad del catalizador de metal que ha de usarse es de aproximadamente 0,000001 moles - 5 moles, preferiblemente 0,0001 moles - 1 mol, por 1 mol del compuesto (X).

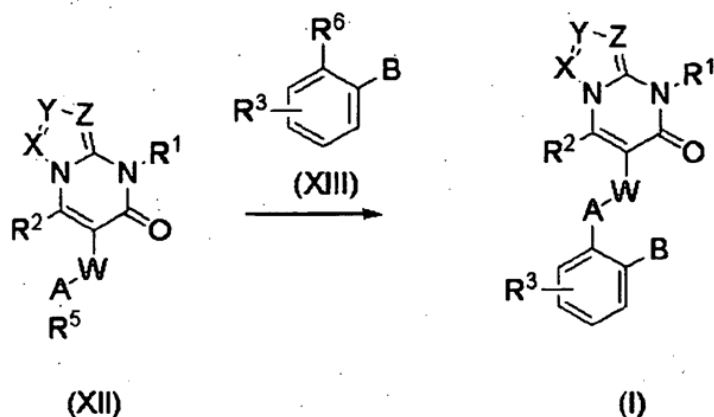
55 La reacción que se ha mencionado en lo que antecede puede realizarse en presencia de una base y/o de un ligando. Los ejemplos de la base incluyen alcóxidos de metales tales como fenóxido de potasio, terc-butóxido de sodio y similares; sales inorgánicas tales como carbonato de potasio, carbonato de sodio, carbonato de cesio, fosfato de potasio, etc., y similares. Los ejemplos del ligando incluyen compuestos de fósforo orgánicos tales como trifenilfosfina, tri-terc-butilfosfina, tri-ciclohexilfosfina, BINAP (2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo) y similares; compuestos de amina orgánicos tales como N,N'-dimetil-ciclohexano-1,2-diamina, 2,2-bipiridilo, etc., y similares.

Cuando se usa un catalizador de metal inestable frente al oxígeno, esta reacción se realiza, preferiblemente, bajo una atmósfera de gas inerte (por ejemplo, argón, nitrógeno, etc.).

La temperatura de reacción es, en general, de aproximadamente -50 °C a aproximadamente 150 °C, preferiblemente de aproximadamente -10 °C a aproximadamente 120 °C.

- 5 El tiempo de reacción es, en general, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 20 h.

Reacción (h)



en donde X, Y, Z, R¹, R², R³, R⁵, R⁶, W, A y B son como se han definido en lo que antecede.

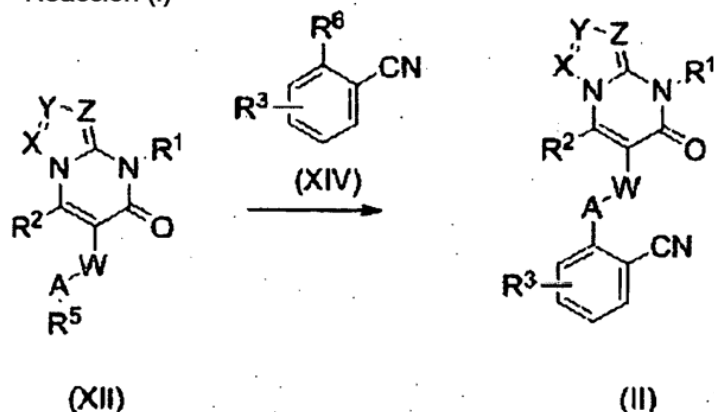
En la reacción (h), el compuesto (XII) se hace reaccionar con el compuesto (XIII) para dar el compuesto (I).

- 10 Cuando R⁵ es un grupo saliente (por ejemplo, átomos de halógeno tales como cloro, bromo, yodo, etc.; ésteres de ácido sulfónico sustituidos tales como éster del ácido trifluorometanosulfónico, etc., y similares), y R⁶ es un metal (por ejemplo, potasio, sodio, litio, magnesio, cobre, mercurio, cinc, talio, boro, estaño, etc.), esta reacción puede realizarse de la misma forma que en la reacción (g).

- 15 Cuando R⁵ es un metal (por ejemplo, potasio, sodio, litio, magnesio, cobre, mercurio, cinc, talio, boro, estaño, etc.), y R⁶ es un grupo saliente (por ejemplo, átomos de halógeno tales como cloro, bromo, yodo, etc.; ésteres de ácido sulfónico sustituidos tales como éster del ácido trifluorometanosulfónico, etc., y similares), esta reacción puede realizarse de la misma forma que en la reacción (g).

El compuesto (XII), que es el compuesto de material de partida de esta reacción, puede producirse de acuerdo con un método análogo al método de producción que se muestra en la reacción (d) o la reacción (f) que se ha mencionado en lo que antecede.

Reacción (i)



20

en donde X, Y, Z, R¹, R², R³, R⁵, R⁶, W y A son como se han definido en lo que antecede.

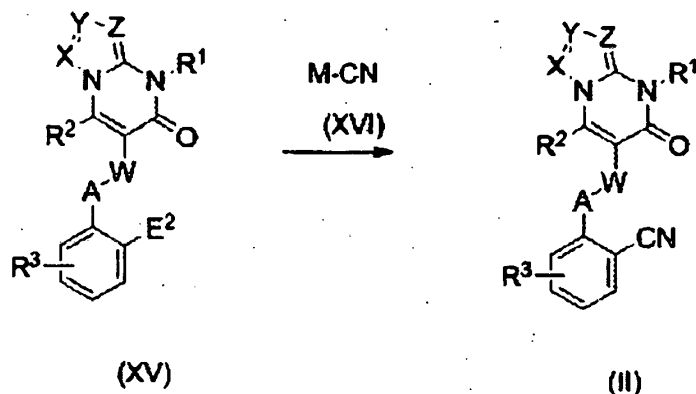
En la reacción (i), el compuesto (XII) se hace reaccionar con el compuesto (XIV) para dar el compuesto (II).

- 25 Cuando R⁵ es un grupo saliente (por ejemplo, átomos de halógeno tales como cloro, bromo, yodo, etc.; ésteres de ácido sulfónico sustituidos tales como éster del ácido trifluorometanosulfónico, etc., y similares), y R⁶ es un metal (por ejemplo, potasio, sodio, litio, magnesio, cobre, mercurio, cinc, talio, boro, estaño, etc.), esta reacción puede

realizarse de la misma forma que en la reacción (g).

Cuando R^5 es un metal (por ejemplo, potasio, sodio, litio, magnesio, cobre, mercurio, cinc, talio, boro, estaño, etc.), y R^6 es un grupo saliente (por ejemplo, átomos de halógeno tales como cloro, bromo, yodo, etc.; ésteres de ácido sulfónico sustituidos tales como éster del ácido trifluorometanosulfónico, etc., y similares), esta reacción puede realizarse de la misma forma que en la reacción (g).

Reacción (j)



en donde X, Y, Z, R^1 , R^2 , R^3 , W y A son como se han definido en lo que antecede, E2 es un grupo saliente (por ejemplo, átomos de halógeno tales como cloro, bromo, yodo, etc., y similares; ésteres de ácido sulfónico sustituidos tales como éster del ácido trifluorometanosulfónico, etc., y similares), y M es un metal (por ejemplo, cobre, cinc, estaño, etc.)

En la reacción (j), el compuesto (XV) se hace reaccionar con el compuesto (XVI) para dar el compuesto (II). La cantidad del compuesto (XVI) que ha de usarse es, preferiblemente, de aproximadamente 1 - aproximadamente 5 moles, por 1 mol del compuesto (XV).

Esta reacción se realiza en un disolvente que no afecta de forma adversa a la reacción. Los ejemplos preferibles del disolvente que no afecta de forma adversa a la reacción incluyen disolventes tales como alcoholes (por ejemplo, metanol, etanol, etilenglicol, etc.), éteres (por ejemplo, éter dietílico, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, etc.), amidas (por ejemplo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidona, etc.), hidrocarburos aromáticos (por ejemplo, tolueno, xileno, etc.) y similares. Estos disolventes pueden usarse en una mezcla de dos o más tipos de los mismos en una relación apropiada. Además, puede añadirse agua en una relación apropiada.

Esta reacción puede promoverse mediante la realización de acuerdo con un método conocido *per se*, por ejemplo, del método que se describe en *Tetrahedron Letters* vol. 40., página 8193 (1999) y similares, o un método análogo al mismo, en presencia de un catalizador de metal. Los ejemplos del catalizador de metal incluyen compuestos de paladio (por ejemplo, acetato de paladio, cloruro de paladio, tetraquis(trifenilfosfina)paladio, diclorobis(trifenilfosfina)paladio, [1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno]dicloropaladio, etc.), compuestos de cobre (por ejemplo, polvo de cobre, cloruro de cobre (I), yoduro de cobre (I), acetato de cobre (I), etc.), compuestos de níquel (por ejemplo, tetraquis(trifenilfosfina)níquel, etc.), compuestos de rodio (por ejemplo, cloruro de tris(trifenilfosfina)rodio, etc.), compuestos de platino y similares.

La cantidad del catalizador de metal que ha de usarse es de aproximadamente 0,000001 moles - 5 moles, preferiblemente 0,0001 moles - 1 mol, por 1 mol del compuesto (XV).

Esta reacción puede realizarse en presencia de un ligando. Los ejemplos del ligando incluyen compuestos de fósforo orgánicos tales como trifenilfosfina, tri-terc-butilfosfina, tri-ciclohexilfosfina, BINAP (2,2'-bis(difenilfosfina)-1,1'-binaftilo) y similares; compuestos de amina orgánicos tales como N,N'-dimetil-ciclohexano-1,2-diamina, 2,2-bipiridilo, etc., y similares.

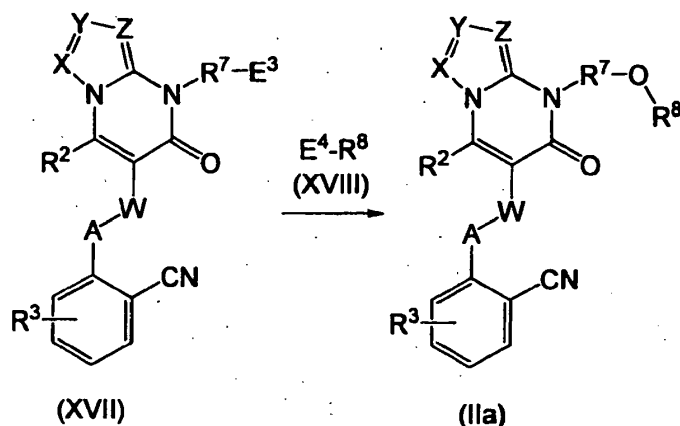
Cuando se usa un catalizador de metal inestable frente al oxígeno, esta reacción se realiza, preferiblemente, bajo una atmósfera de gas inerte (por ejemplo, argón, nitrógeno, etc.).

La temperatura de reacción es, en general, de aproximadamente -50 °C a aproximadamente 300 °C, preferiblemente de aproximadamente -10 °C a aproximadamente 150 °C.

El tiempo de reacción es, en general, de aproximadamente 0,5 - aproximadamente 20 h.

El compuesto (XV), que es el compuesto de material de partida de esta reacción, puede producirse de acuerdo con un método análogo al método de producción que se muestra en la reacción (d) o la reacción (f) que se ha mencionado en lo que antecede.

Reacción (k)



en donde X, Y, Z, W, A, R² y R³ son como se han definido en lo que antecede, R⁷ es alquileo C₁₋₆ opcionalmente sustituido (por ejemplo, metileno, etileno, propileno, etc.), un grupo cíclico no aromático de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido o un grupo cíclico aromático de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido, R⁸ es un alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃₋₁₀ opcionalmente sustituido, arilo C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido o aralquilo C₇₋₁₆ opcionalmente sustituido, E³ es un grupo saliente (por ejemplo, átomos de halógeno tales como cloro, bromo, yodo, etc.; ésteres de ácido sulfónico sustituidos tales como éster del ácido metanosulfónico, éster del ácido p-toluenosulfónico, éster del ácido trifluorometanosulfónico, etc.), o hidroxilo, y E⁴ es un grupo saliente (por ejemplo, átomos de halógeno tales como cloro, bromo, yodo, etc.; ésteres de ácido sulfónico sustituidos tales como éster del ácido metanosulfónico, éster del ácido p-toluenosulfónico, etc.; grupo diazonio), o hidroxilo.

En la reacción (k), el compuesto (XVII) se hace reaccionar con el compuesto (XVIII) para dar el compuesto (IIa).

Esta reacción se realiza usando aproximadamente 1 - 10 moles del compuesto (XVIII) por 1 mol del compuesto (XVII) en un disolvente orgánico que no afecta de forma adversa a la reacción.

El compuesto (XVII), que es el compuesto de material de partida de esta reacción, puede producirse de acuerdo con un método análogo al método de producción que se muestra en la reacción (d), (f), (i) o (j) que se ha mencionado en lo que antecede.

Cuando E³ es un grupo saliente (por ejemplo, átomos de halógeno tales como cloro, bromo, yodo, etc.; ésteres de ácido sulfónico sustituidos tales como éster del ácido trifluorometanosulfónico, etc., y similares), y E⁴ es hidroxilo, esta reacción puede promoverse de acuerdo con un método conocido *per se*, por ejemplo, el método que se describe en *Journal of the American Chemical Society* vol. 127, página 8146 (2005) y similares, o un método análogo al mismo, en presencia de un catalizador de metal. Los ejemplos del catalizador de metal incluyen compuestos de paladio (por ejemplo, acetato de paladio, cloruro de paladio, tetraquis(trifenilfosfina)paladio, diclorobis (trifenilfosfina)paladio, [1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno]dicloropaladio, etc.), compuestos de cobre (por ejemplo, polvo de cobre, cloruro de cobre (I), yoduro de cobre (I), acetato de cobre (I), etc.), compuestos de níquel (por ejemplo, tetraquis(trifenilfosfina)níquel, etc.), compuestos de rodio (por ejemplo, cloruro de tris(trifenilfosfina)rodio, etc.), compuestos de platino y similares.

La cantidad del catalizador de metal que ha de usarse es de aproximadamente 0,000001 moles - 5 moles, preferiblemente 0,0001 moles - 1 mol, por 1 mol del compuesto (XVII).

Esta reacción puede realizarse en presencia de una base y/o de un ligando. Los ejemplos de la base incluyen alcóxidos de metales tales como fenóxido de potasio, terc-butoxido de sodio y similares; sales inorgánicas tales como carbonato de potasio, carbonato de sodio, carbonato de cesio, fosfato de potasio, etc., y similares. Los ejemplos del ligando incluyen compuestos de fósforo orgánicos tales como trifenilfosfina, tri-terc-butilfosfina, tris(ciclohexilfosfina), BINAP (2,2'-bis(difenilfosfina)-1,1'-binaftilo) y similares; compuestos de amina orgánicos tales como N,N'-dimetil-ciclohexano-1,2-diamina, 2,2-bipiridilo, etc., y similares.

Los ejemplos del disolvente que no afecta de forma adversa a la reacción incluyen éteres tales como éter dietílico, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano y similares; hidrocarburos halogenados tales como cloroformo, diclorometano y similares; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, xileno y similares; amidas tales como N,N-dimetilformamida y similares; sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido, etc., y similares. Estos disolventes pueden usarse en una mezcla de dos o más tipos de los mismos en una relación apropiada. Además, puede mezclarse agua en una relación apropiada.

Cuando se usa un catalizador de metal inestable frente al oxígeno, esta reacción se realiza, preferiblemente, bajo una atmósfera de gas inerte (por ejemplo, argón, nitrógeno, etc.).

La temperatura de reacción es, en general, de aproximadamente -50 °C a aproximadamente 150 °C, preferiblemente de aproximadamente -10 °C a aproximadamente 120 °C.

El tiempo de reacción es, en general, de aproximadamente 0,5 - aproximadamente 20 h.

- 5 Cuando E3 y E4 son hidroxilo, esta reacción se realiza de acuerdo con un método conocido *per se*, por ejemplo, el método que se describe en *Organic Reactions* vol. 42, página 335 (1992) y similares, o un método análogo al mismo. Dicho de otra forma, esta reacción se realiza, en general, en presencia de un compuesto de fósforo orgánico y de un reactivo azo en un disolvente que no afecta de forma adversa a la reacción.

Los ejemplos del compuesto de fósforo orgánico incluyen trifenilfosfina, tri(n-butil)fosfina y similares.

- 10 Los ejemplos del reactivo azo incluyen azodicarboxilato de dietilo, azodicarboxilato de diisopropilo, azodicarbonil-dipiperazina y similares.

La cantidad del compuesto de fósforo orgánico y el reactivo azo que ha de usarse es, preferiblemente, de aproximadamente 1 - aproximadamente 5 moles por 1 mol del compuesto (XVII).

- 15 Los ejemplos del disolvente que no afecta de forma adversa a la reacción incluyen éteres tales como éter dietílico, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano y similares; hidrocarburos halogenados tales como cloroformo, diclorometano y similares; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, xileno y similares; amidas tales como N,N-dimetilformamida y similares; sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido, etc., y similares. Estos disolventes pueden usarse en una mezcla de dos o más tipos de los mismos en una relación apropiada.

La temperatura de reacción es, en general, de aproximadamente -50 °C a aproximadamente 150 °C, preferiblemente de aproximadamente -10 °C a aproximadamente 100 °C.

- 20 El tiempo de reacción es, en general, de aproximadamente 0,5 - aproximadamente 20 h.

Cuando E3 es hidroxilo, y E4 es un grupo saliente (por ejemplo, átomos de halógeno tales como cloro, bromo, yodo, etc.; ésteres de ácido sulfónico sustituidos tales como éster del ácido trifluorometanosulfónico, etc., y similares), esta reacción se realiza de acuerdo con un método convencional en presencia de una base en un disolvente que no afecta de forma adversa a la reacción.

- 25 Los ejemplos de la base incluyen sales de metales alcalinos, tales como hidróxido de potasio, hidróxido de sodio, hidrogenocarbonato de sodio, carbonato de potasio y similares; aminas tales como piridina, trietilamina, N,N-dimetilanilina, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno y similares; hidruros de metal tales como hidruro de potasio, hidruro de sodio y similares; alcóxidos de metales alcalinos tales como metóxido de sodio, etóxido de sodio, terc-butóxido de potasio, etc., y similares.

- 30 La cantidad de la base que ha de usarse es, preferiblemente, de aproximadamente 1 - aproximadamente 5 moles por 1 mol del compuesto (XVII).

- 35 Los ejemplos del disolvente que no afecta de forma adversa a la reacción incluyen soluciones básicas acuosas tales como solución acuosa de hidróxido de sodio al 50 %, solución acuosa de hidróxido de potasio al 50 % y similares; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, xileno y similares; nitrilos tales como acetonitrilo, propionitrilo y similares; éteres tales como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, éter dietílico y similares; cetonas tales como acetona, 2-butanona y similares; hidrocarburos halogenados tales como cloroformo, diclorometano y similares; amidas tales como N,N-dimetilformamida y similares; sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido, etc., y similares. Estos disolventes pueden usarse en una mezcla de dos o más tipos de los mismos en una relación apropiada.

- 40 Cuando un disolvente mixto que contiene una solución acuosa básica se usa en esta reacción, la reacción se realiza, preferiblemente, usando un catalizador de transferencia de fase tal como hidrogenosulfato de tetrabutilamonio y similares.

La temperatura de reacción es, en general, de aproximadamente -50 °C a aproximadamente 150 °C, preferiblemente de aproximadamente -10 °C a aproximadamente 100 °C.

El tiempo de reacción es, en general, de aproximadamente 0,5 - aproximadamente 20 h.

- 45 En particular, cuando E3 es hidroxilo y E4 es diazonio, esta reacción se realiza de acuerdo con un método conocido *per se*, por ejemplo, el método que se describe en *Tetrahedron Letters* vol. 38, página 2733 (1982) y similares, o un método análogo al mismo, en presencia de un catalizador de metal en un disolvente que no afecta de forma adversa a la reacción.

- 50 Los ejemplos del catalizador de metal incluyen compuestos de rodio (acetato de rodio (II), trifluoroacetato de rodio (II), etc.), cobre y sales del mismo (por ejemplo, acetato de cobre (II), cloruro de cobre (II), etc.), complejos de paladio (por ejemplo, acetato de paladio, cloruro de paladio, tetraquis(trifenilfosfina)paladio, diclorobis(trifenilfosfina)paladio, [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio, etc.), compuestos de níquel (por

ejemplo, tetraquis(trifenilfosfina)níquel, etc.), compuestos de platino y similares. De estos, se prefieren los compuestos de rodio.

La cantidad del catalizador de metal que ha de usarse es de aproximadamente 0,000001 moles - 5 moles, preferiblemente 0,0001 moles - 1 mol, por 1 mol del compuesto (VIII).

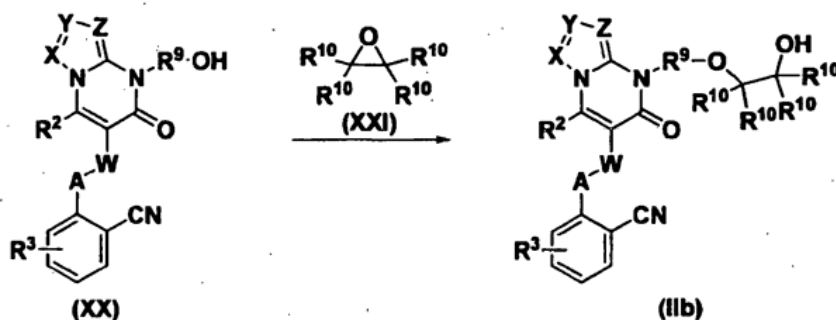
- 5 Los ejemplos del disolvente que no afecta de forma adversa a la reacción incluyen hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, xileno y similares; éteres tales como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, éter dietílico y similares; cetonas tales como acetona, 2-butanona y similares; hidrocarburos halogenados tales como cloroformo, diclorometano y similares; amidas tales como N,N-dimetilformamida y similares; sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido, etc., y similares. Estos disolventes pueden usarse en una mezcla de dos o más tipos de los mismos en una relación apropiada.

10 Cuando se usa un catalizador de metal inestable frente al oxígeno, esta reacción se realiza, preferiblemente, bajo una atmósfera de gas inerte (por ejemplo, argón, nitrógeno, etc.).

La temperatura de reacción es, en general, de aproximadamente -50 °C a aproximadamente 150 °C, preferiblemente de aproximadamente -10 °C a aproximadamente 100 °C.

- 15 El tiempo de reacción es, en general, de aproximadamente 0,5 - aproximadamente 20 h.

Reacción (I)



en donde X, Y, Z, W, A, R² y R³ son como se han definido en lo que antecede, R⁹ es alquileo C₁₋₆ opcionalmente sustituido (por ejemplo, metileno, etileno, propileno, etc.), un grupo cíclico no aromático de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido o un grupo cíclico aromático de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido, R¹⁰ es un átomo de hidrógeno, un alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, o cicloalquilo C₃₋₁₀ opcionalmente sustituido, cada uno de los cuales tiene, opcionalmente, un sustituyente independiente o forma un anillo entre sustituyentes.

En la reacción (1), el compuesto (XX) se hace reaccionar con el compuesto (XXI) para dar el compuesto (IIb). Esta reacción se realiza, en general, usando aproximadamente 1 - 10 moles del compuesto (XXI) por 1 mol del compuesto (XX) en un disolvente orgánico que no afecta de forma adversa a la reacción. Esta reacción puede realizarse en presencia de una base.

El compuesto (XX), que es el compuesto de material de partida de esta reacción, puede producirse de acuerdo con un método análogo al método de producción que se muestra en la reacción (d), (f), (i) o (j) que se ha mencionado en lo que antecede.

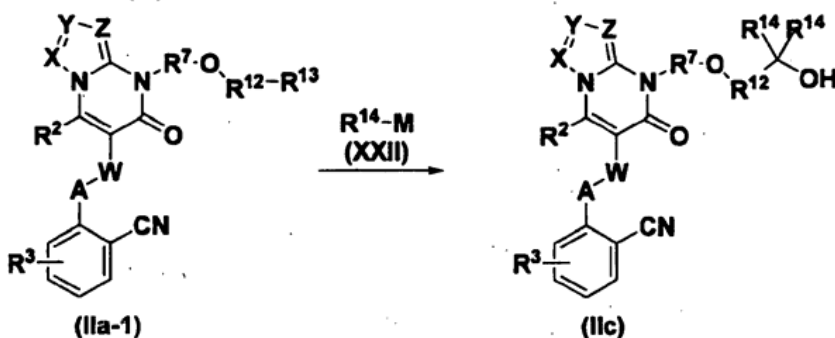
Los ejemplos del disolvente orgánico que no afecta de forma adversa a la reacción incluyen amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y similares; éteres tales como 1,4-dioxano, tetrahidrofurano y similares; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, triclorobenceno y similares; y anilinas tales como anilina, N,N-dietilanilina y similares. Estos disolventes pueden usarse en una mezcla de dos o más tipos de los mismos en una relación apropiada.

La base no está particularmente limitada, a condición de que la reacción avance y, por ejemplo, pueden mencionarse sales de metales alcalinos, tales como hidróxido de potasio, hidróxido de sodio, hidrogenocarbonato de sodio, carbonato de potasio y similares; aminas tales como piridina, trietilamina, N,N-dimetilanilina, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno y similares; hidruros de metal tales como hidruro de potasio, hidruro de sodio y similares; y alcóxidos de metales alcalinos tales como terc-butóxido de potasio y similares.

La temperatura de reacción es, en general, de aproximadamente -50 °C a aproximadamente 300 °C, preferiblemente de aproximadamente 25 °C a aproximadamente 200 °C.

El tiempo de reacción es, en general, de aproximadamente 1 - aproximadamente 48 h.

Reacción (m)



en donde X, Y, Z, W, A, R^2 , R^3 y R^7 son como se han definido en lo que antecede, R^{12} es alquileo C_{1-6} opcionalmente sustituido (por ejemplo, metileno, etileno, propileno, etc.), cicloalquileo C_{3-10} opcionalmente sustituido (por ejemplo, ciclopropileno, ciclopentileno, ciclohexileno), arileno C_{6-14} opcionalmente sustituido o aralquileo C_{7-16} opcionalmente sustituido, R^{13} es alcóxido C_{1-6} -carbonilo (por ejemplo, metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, propoxycarbonilo, terc-butoxycarbonilo, etc.), R^{14} es un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_{3-10} opcionalmente sustituido, y M es un metal (por ejemplo, magnesio, litio, cobre, cinc, estaño, etc.).

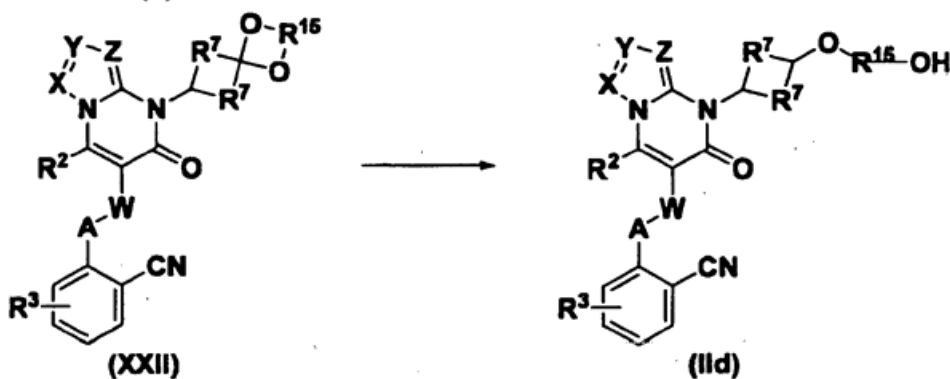
En la reacción (m), el compuesto (IIa-1) se hace reaccionar con alquil-metal (XXII) para dar el compuesto (IIc). Esta reacción se realiza, en general, mediante el uso de aproximadamente 2 - 10 moles de alquil-metal (XXII) por 1 mol del compuesto (IIa-1) en un disolvente orgánico que no afecta de forma adversa a la reacción.

Los ejemplos del disolvente orgánico que no afecta de forma adversa a la reacción incluyen éteres tales como 1,4-dioxano, tetrahidrofurano y similares; e hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, triclorobenceno y similares. Estos disolventes pueden usarse en una mezcla de dos o más tipos de los mismos en una relación apropiada.

La temperatura de reacción es, en general, de aproximadamente $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ a aproximadamente $150\text{ }^{\circ}\text{C}$, preferiblemente de aproximadamente $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ a aproximadamente $100\text{ }^{\circ}\text{C}$.

El tiempo de reacción es, en general, de aproximadamente 0,5 - aproximadamente 20 h.

Reacción (n)



en donde X, Y, Z, W, A, R^2 , R^3 y R^7 son como se han definido en lo que antecede, y R^{15} es alquileo C_{2-5} opcionalmente sustituido (por ejemplo, etileno, propileno, etc.).

En la reacción (n), el resto de cetal del compuesto (XXII) se somete a una apertura de anillo para dar el compuesto (IIId).

Esta reacción se realiza de acuerdo con un método conocido *per se*, por ejemplo, el método que se describe en *Journal of Organic Chemistry* vol. 58, página 6756 (1993) y similares, o un método análogo al mismo. Dicho de otra forma, esta reacción se realiza en presencia de un agente reductor de hidruro en un disolvente que no afecta de forma adversa a la reacción.

Los ejemplos del agente reductor de hidruro incluyen hidruro de aluminio, hidruro de diisobutilaluminio, cianoborohidruro de sodio, complejo de borano-sulfuro de dimetilo, trietilsilano y similares.

La cantidad del agente reductor de hidruro que ha de usarse es, preferiblemente, de aproximadamente 1 - aproximadamente 10 moles por 1 mol del compuesto (XXII).

Los ejemplos del disolvente que no afecta de forma adversa a la reacción incluyen éteres tales como éter dietílico, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano y similares; hidrocarburos halogenados tales como cloroformo, diclorometano y similares; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, xileno y similares, y similares. Estos disolventes pueden usarse en una mezcla de dos o más tipos de los mismos en una relación apropiada.

- 5 La reacción que se ha mencionado en lo que antecede puede realizarse en presencia de un ácido de Lewis. Los ejemplos del ácido de Lewis incluyen cloruro de aluminio, complejo de trifluoruro de boro - éter dietílico; tetracloruro de titanio y similares.

La temperatura de reacción es, en general, de aproximadamente -78 °C a aproximadamente 150 °C, preferiblemente de aproximadamente -78 °C a aproximadamente 100 °C.

- 10 El tiempo de reacción es, en general, de aproximadamente 0,5 - aproximadamente 20 h.

En cada reacción de las (a) - (n) que se han mencionado en lo que antecede, cuando el compuesto de material de partida tiene hidroxilo, amino (incluyendo -NH- y -NH₂-), carboxilo o carbonilo, puede introducirse en estos grupos un grupo protector tal como los que se usan, en general, en la química de péptidos. Al retirar el grupo protector después de la reacción según sea necesario, puede obtenerse el compuesto objeto.

- 15 Los ejemplos del grupo protector de hidroxilo incluyen alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, terc-butilo), fenilo, tritilo, aralquilo C₇₋₁₀ (por ejemplo, bencilo), formilo, alquilo C₁₋₆-carbonilo (por ejemplo, acetilo, propionilo), benzoilo, aralquilo C₇₋₁₀-carbonilo (por ejemplo, bencilcarbonilo), 2-tetrahidropiranoilo, 2-tetrahidrofuranoilo, sililo (por ejemplo, trimetilsililo, trietilsililo, dimetilfenilsililo, terc-butildimetilsililo, terc-butildietilsililo), alquenilo C₂₋₆ (por ejemplo, 1-alilo) y similares. Estos grupos pueden estar sustituidos con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo, etilo, propilo), alcoxilo C₁₋₆ (por ejemplo, metoxilo, etoxilo, propoxilo), nitro y similares.

- 25 Los ejemplos del grupo protector de amino incluyen formilo, alquilo C₁₋₆-carbonilo (por ejemplo, acetilo, propionilo), alcoxilo C₁₋₆-carbonilo (por ejemplo, metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, terc-butoxycarbonilo), benzoilo, aralquilo C₇₋₁₀-carbonilo (por ejemplo, bencilcarbonilo), aralquilo C₇₋₁₄-oxycarbonilo (por ejemplo, benciloxycarbonilo, 9-fluorenilmetoxycarbonilo), tritilo, ftaloilo, N,N-dimetilaminometileno, sililo (por ejemplo, trimetilsililo, trietilsililo, dimetilfenilsililo, terc-butildimetilsililo, terc-butildietilsililo), alquenilo C₂₋₆ (por ejemplo, 1-alilo) y similares. Estos grupos pueden estar sustituidos con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), alcoxilo C₁₋₆ (por ejemplo, metoxilo, etoxilo, propoxilo), nitro y similares.

- 30 Los ejemplos del grupo protector carboxilo incluyen alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, terc-butilo), aralquilo C₇₋₁₁ (por ejemplo, bencilo), fenilo, tritilo, sililo (por ejemplo, trimetilsililo, trietilsililo, dimetilfenilsililo, terc-butildimetilsililo, terc-butildietilsililo, terc-butildifenilsililo), alquenilo C₂₋₆ (por ejemplo, 1-alilo) y similares. Estos grupos pueden estar sustituidos con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), alcoxilo C₁₋₆ (por ejemplo, metoxilo, etoxilo, propoxilo), nitro y similares.

- 35 Los ejemplos del grupo protector de carbonilo incluyen acetal cíclico (por ejemplo, 1,3-dioxano), acetal no cíclico (por ejemplo, di-alquilo C₁₋₆-acetal) y similares.

- 40 Además, estos grupos protectores pueden retirarse de acuerdo con un método conocido *per se*, por ejemplo, el método que se describe en *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1980) y similares. Por ejemplo, puede usarse un método que usa un ácido, una base, rayos ultravioleta, hidrazina, fenilhidrazina, N-metilditiocarbamato de sodio, fluoruro de tetrabutilamonio, acetato de paladio, haluro de trialkilsililo (por ejemplo, yoduro de trimetilsililo, bromuro de trimetilsililo, etc.) y similares, un método de reducción y similares.

Cuando el compuesto (I) contiene un isómero óptico, un estereoisómero, un regioisómero o un rotámero, estos también están abarcados en el compuesto (I), y pueden obtenerse como un único producto de acuerdo con métodos de síntesis y de separación conocidos *per se*. Por ejemplo, cuando el compuesto (I) tiene un isómero óptico, un isómero óptico resuelto a partir de este compuesto está también abarcado en el compuesto (I).

- 45 El isómero óptico puede producirse mediante un método conocido *per se*. Siendo específicos, se usa un producto intermedio sintético ópticamente activo, o el producto de racemato final se somete a resolución óptica de acuerdo con un método convencional para dar un isómero óptico.

El método de resolución óptica puede ser un método conocido *per se*, tal como un método de recristalización fraccional, un método de columna quiral, un método de diastereómero, etc.

- 50 1) Método de recristalización fraccional

Un método en donde se forma una sal de un racemato con un compuesto ópticamente activo (por ejemplo, ácido (+)-mandélico, ácido (-)-mandélico, ácido (+)-tartárico, ácido (-)-tartárico, (+)-1-fenetilamina, (-)-1-fenetilamina, (+)-cinconina, (-)-cinconidina, brucina, etc.), que se separa mediante un método de recristalización fraccional y, si así se desea, un isómero óptico libre se obtiene mediante una etapa de neutralización.

2) Método de columna quiral

- 5 Un método en donde se aplica un racemato, o una sal del mismo, a una columna para la separación de un isómero óptico (una columna quiral) para permitir la separación. En el caso de una cromatografía líquida, por ejemplo, una mezcla de los isómeros ópticos se aplica a una columna quiral tal como ENANTIO-OVM (fabricada por Tosoh Corporation), serie CHIRAL (fabricada por Daicel Chemical Industries, Ltd.) y similares, y que se desarrolla con agua, diversos tampones (por ejemplo, tampón de fosfato, etc.) y disolventes orgánicos (por ejemplo, etanol, metanol, isopropanol, acetonitrilo, ácido trifluoroacético, dietilamina, etc.), de forma individual o en mezcla para separar el isómero óptico.

3) Método de diastereómero

- 10 Un método en donde una mezcla racémica se prepara en una mezcla diastereomérica mediante una reacción química con un reactivo ópticamente activo, que se hace en una única sustancia mediante unos medios de separación convencionales (por ejemplo, un método de recristalización fraccional, un método de cromatografía, etc.) y similares, y se somete a un tratamiento químico tal como hidrólisis y similares para separar un resto de reactivo ópticamente activo, mediante lo cual se obtiene un isómero óptico. Por ejemplo, cuando el compuesto (I) contiene hidroxilo, o amino primario o secundario en una molécula, el compuesto y un ácido orgánico ópticamente activo (por ejemplo, MTPA [ácido α -metoxi- α -(trifluorometil)fenilacético], ácido (-)-mentoxiacético, etc.) y similares se someten a una reacción de condensación para dar diastereómeros en la forma de éster o en la forma de amida, respectivamente. Cuando el compuesto (I) tiene un grupo carboxilo, este compuesto y una amina ópticamente activa o un reactivo de alcohol se someten a una reacción de condensación para dar diastereómeros en la forma de amida o en la forma de éster, respectivamente. El diastereómero separado se convierte en un isómero óptico del compuesto original mediante una hidrólisis ácida o hidrólisis básica.

La presente invención se explica con más detalle en lo sucesivo haciendo referencia a Ejemplos Experimentales, Ejemplos de Referencia, Ejemplos y Ejemplos de Preparación, que no han de interpretarse como limitantes.

- 25 En los siguientes Ejemplos de Referencia y Ejemplos, % pretende indicar % en peso a menos que se indique lo contrario. Además, la temperatura ambiente pretende indicar 1 - 30 °C.

En los siguientes Ejemplos de Referencia y Ejemplos, el reactivo de Dess-Martin se refiere a la 1,1,1-tris(acetiloxi)-1,1-dihidro-1,2-benzoyodioxol-3-(1H)-ona comercialmente disponible.

En el espectro de RMN, el desplazamiento químico se expresa en valor de δ (ppm) y la constante de acoplamiento se expresa en Hz.

- 30 En el caso de un disolvente mixto, el valor numérico indicado en el paréntesis es una relación de mezclado en volumen de cada disolvente. Además, el % de una solución pretende indicar el número de gramos en 100 ml de la solución. La unidad de la concentración de muestra (c) en la rotación óptica específica ($[\alpha]_D$) es g/dl. Las abreviaturas que se usan en la presente memoria descriptiva significan lo siguiente.

s: singlete

- 35 d: doblete

t: triplete

c: cuarteto

dd: doble doblete

dt: doble triplete

- 40 m: multiplete

a: ancho

J: constante de acoplamiento

CDCl₃: cloroformo deuterado

DMSO-d₆: dimetilsulfóxido-d₆

- 45 RMN de ¹H: resonancia magnética nuclear de protones

MeOH: metanol

n-Hex: n-hexano

IPA: isopropanol

Ejemplo de referencia 1

4'-[(2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo

- 5 Una solución de 5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-amina (1,7 g) y 2-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-3-oxohexanoato de etilo (7,1 g) en 1,2,4-triclorobenceno (70 ml) se agitó a 190 °C durante 6 h. Después de la evaporación del disolvente a presión reducida, se añadió acetato de etilo al residuo obtenido. El sólido precipitado se recogió por filtración para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (3,6 g, 44 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,93 (t, J = 7,4, 3 H), 1,47 - 1,65 (m, 2 H), 2,31 (s, 3 H), 2,87 - 2,97 (m, 2 H), 3,94 (s, 2 H), 7,34 - 7,41 (m, 2 H), 7,45 - 7,62 (m, 4 H), 7,77 (t, J = 7,8, 1 H), 7,93 (d, J = 7,6, 1 H), 12,95 (s a, 1 H)

10 Ejemplo de referencia 2

4'-[(2,4-dimetil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo

- 15 Una mezcla de 4'-[(2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo (1 g), yoduro de metilo (0,19 ml), carbonato de potasio (0,41 g) y N,N-dimetilformamida (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa de hidrogenosulfato de potasio al 5 % y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,67 g, 67 %).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,04 (t, J = 6,8, 3 H), 1,63 - 1,80 (m, 2 H), 2,46 (s, 3 H), 2,95 - 3,06 (m, 2 H), 3,69 (s, 3 H), 4,02 (s, 2 H), 7,33 - 7,52 (m, 6 H), 7,56 - 7,66 (m, 1 H), 7,74 (d, J = 7,6, 1 H)

20 Ejemplo de referencia 3

4'-[(2-metil-4-(2-metil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo

- 25 A una suspensión (5 ml) de 4'-[(2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo (0,15 g), ácido (2-metil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)borónico (0,13 g), trietilamina (0,15 ml), piridina (0,3 ml) y tamices moleculares de 4 Å (0,3 g) en diclorometano se añadió acetato de cobre (II) (0,14 g), y la mezcla se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, el material no soluble se retiró por filtración a través de celite, y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,17 g, 87 %).

- 30 RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,10 (t, J = 7,2, 3 H), 1,49 (d, J = 6,4, 3 H), 1,67 - 1,86 (m, 2 H), 2,39 (s, 3 H), 2,87 (dd, J = 15,7, 7,8, 1 H), 2,99 - 3,19 (m, 2 H), 3,36 (dd, J = 15,7, 8,9, 1 H), 4,03 (s, 2 H), 4,86 - 5,10 (m, 1 H), 6,86 (d, J = 8,3, 1 H), 7,02 - 7,21 (m, 2 H), 7,33 - 7,55 (m, 6 H), 7,56 - 7,68 (m, 1 H), 7,74 (d, J = 7,6, 1 H)

Ejemplo de referencia 4

4'-[(5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo

- 35 Una solución de 4H-1,2,4-triazol-3-amina (2,4 g) y 2-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-3-oxohexanoato de etilo (10 g) en 1,2,4-triclorobenceno (50 ml) se agitó a 180 °C durante 6 h. Después de la evaporación del disolvente a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (4 g, 38 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,94 (t, J = 7,2, 3 H), 1,51 - 1,68 (m, 2 H), 2,90 - 3,03 (m, 2 H), 3,97 (s, 2 H), 7,37 - 7,44 (m, 2 H), 7,45 - 7,63 (m, 4 H), 7,72 - 7,83 (m, 1 H), 7,93 (d, J = 7,6, 1 H), 8,12 (s, 1 H), 13,13 (s, 1 H)

40 Ejemplo de referencia 5

4'-[[4-(4-fluorobencil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo

- 45 Una mezcla de 4'-[(5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo (0,5 g), 1-(bromometil)-4-fluorobenceno (0,2 ml), carbonato de potasio (0,38 g) y N,N-dimetilformamida (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa de hidrogenosulfato de potasio al 5 % y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,58 g, 89 %).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,05 (t, J = 7,4, 3 H), 1,62 - 1,83 (m, 2 H), 2,96 - 3,08 (m, 2 H), 4,03 (s, 2 H), 5,38 (s, 2 H), 6,94 - 7,06 (m, 2 H), 7,32 - 7,52 (m, 6 H), 7,53 - 7,67 (m, 3 H), 7,75 (d, J = 7,6, 1 H), 7,94 (s, 1 H)

Ejemplo de referencia 6

4'-[[2-metil-4-(4-fluorobencil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo

Una mezcla de 4'-[(2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,9]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo (0,7 g), 1-(bromometil)-4-fluorobenceno (0,27 ml), carbonato de potasio (0,51 g) y N,N-dimetilformamida (15 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa de hidrogenosulfato de potasio al 5 % y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,56 g, 62 %).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,03 (t, J = 7,4, 3 H), 1,63 - 1,77 (m, 2 H), 2,46 (s, 3 H), 2,92 - 3,02 (m, 2 H), 4,00 (s, 2 H), 5,34 (s, 2 H), 7,00 (t, J = 8,7, 2 H), 7,30 - 7,50 (m, 6 H), 7,55 - 7,66 (m, 3 H), 7,74 (d, J = 7,6, 1 H)

Ejemplo de referencia 7

4'-[(2-ciclopropil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,9]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo

Una solución de 5-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-amina (1 g) y 2-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-3-oxohexanoato de etilo (2,8 g) en 1,2,4-triclorobenceno (20 ml) se agitó a 180 °C durante 6 h. Después de la evaporación del disolvente a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,7 g, 21 %).

RMN de ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 0,81 - 1,02 (m, 7 H) 1,50 - 1,72 (m, 2 H) 1,98 - 2,07 (m, 1 H) 2,81 - 3,01 (m, 2 H) 3,93 (s, 2 H) 7,35 - 7,42 (m, 2 H) 7,44 - 7,53 (m, 2 H) 7,52 - 7,64 (m, 2 H) 7,72 - 7,82 (m, 1 H) 7,93 (dd, J = 7,7, 0,9 Hz, 1 H) 12,93 (s, 1 H)

Ejemplo de referencia 8

4'-[[2-ciclopropil-4-(4-fluorobencil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo

Una mezcla de 4'-[(2-ciclopropil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo (0,5 g), 1-(bromometil)-4-fluorobenceno (0,17 ml), carbonato de potasio (0,34 g) y N,N-dimetilformamida (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa de hidrogenosulfato de potasio al 5 % y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,44 g, 70 %).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 0,90 - 1,14 (m, 7 H), 1,61 - 1,77 (m, 2 H), 1,99 - 2,14 (m, 1 H), 2,90 - 3,03 (m, 2 H), 3,99 (s, 2 H), 5,30 (s, 2 H), 6,93 - 7,06 (m, 2 H), 7,28 - 7,37 (m, 2 H), 7,37 - 7,55 (m, 4 H), 7,54 - 7,67 (m, 3 H), 7,74 (d, J = 8,0, 1 H)

Ejemplo de referencia 9

4'-({4-[(6-etilpiridin-3-il)metil]-2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo

A una solución de 4'-[(2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo (1,5 g), (6-etilpiridin-3-il)metanol (0,46 g) y tributilfosfina (1,1 ml) en THF (50 ml) se añadió 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (0,88 g) a 0 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa de hidrogenosulfato de potasio al 5 % y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,43 g, 49 %).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 0,93 (t, J = 7,2, 3 H), 1,23 - 1,31 (m, 3 H), 1,50 - 1,62 (m, 2 H), 2,45 (s, 3 H), 2,79 (c, J = 7,6, 2 H), 2,92 - 3,01 (m, 2 H), 4,00 (s, 2 H), 5,36 (s, 2 H), 7,12 (d, J = 8,0, 1 H), 7,31 - 7,51 (m, 6 H), 7,57 - 7,67 (m, 1 H), 7,74 (d, J = 7,6, 1 H), 7,85 (dd, J = 8,0, 2,3, 1 H), 8,79 (d, J = 1,9, 1 H)

Ejemplo de referencia 10

4'-[(4-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo

Una mezcla de 4'-[(5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo (0,5 g), yoduro de metilo (0,1 ml), carbonato de potasio (0,38 g) y N,N-dimetilformamida (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa de hidrogenosulfato de potasio al 5 % y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel

de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,52 g, 100 %).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,06 (t, J = 7,4, 3 H), 1,65 - 1,83 (m, 2 H), 3,01 - 3,13 (m, 2 H), 3,72 (s, 3 H), 4,04 (s, 2 H), 7,35 - 7,53 (m, 6 H), 7,56 - 7,68 (m, 1 H), 7,74 (d, J = 7,6, 1 H), 7,94 (s, 1 H)

Ejemplo de referencia 11

5 4'-[4-(2,2-dimetilpropil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo

Una mezcla de 4'-[(5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo (0,5 g), 1-yodo-2,2-dimetilpropano (0,36 ml), carbonato de cesio (0,89 g) y N,N-dimetilacetamida (10 ml) se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa de hidrogenosulfato de potasio al 5 % y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,4 g, 67 %).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 0,98 - 1,13 (m, 12 H), 1,66 - 1,84 (m, 2 H), 2,96 - 3,10 (m, 2 H), 4,04 (s, 2 H), 4,18 (s, 2 H), 7,34 - 7,54 (m, 6 H), 7,59 - 7,70 (m, 1 H), 7,74 (d, J = 7,6, 1 H), 7,90 (s, 1 H)

Ejemplo de referencia 12

15 4'-[4-(3,3-dimetil-2-oxobutil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo

Una mezcla de 4'-[(5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo (1 g), 1-bromo-3,3-dimetilbutan-2-ona (0,4 ml), carbonato de potasio (0,75 g) y N,N-dimetilformamida (15 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa de hidrogenosulfato de potasio al 5 % y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,4 g, 32 %).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,00 - 1,10 (m, 3 H), 1,31 (s, 9 H), 1,65 - 1,80 (m, 2 H), 2,98 - 3,09 (m, 2 H), 4,04 (s, 2 H), 5,21 (s, 2 H), 7,30 - 7,55 (m, 6 H), 7,58 - 7,66 (m, 1 H), 7,74 (d, J = 6,8, 1 H), 7,87 (s, 1 H)

Ejemplo de referencia 13

25 4'-[4-[2-(4-fluorofenil)-2-oxoetil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo

Una mezcla de 4'-[(5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo (1 g), 2-bromo-1-(4-fluorofenil)etanona (0,65 ml), carbonato de potasio (0,75 g) y N,N-dimetilformamida (15 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa de hidrogenosulfato de potasio al 5 % y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,78 g, 57 %).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1 - 08 (t, J = 7,4, 3 H), 1,68 - 1,85 (m, 2 H), 3,01 - 3,14 (m, 2 H), 4,06 (s, 2 H), 5,66 (s, 2 H), 7,19 (t, J = 8,5, 2 H), 7,33 - 7,53 (m, 6 H), 7,57 - 7,66 (m, 1 H), 7,75 (d, J = 6,8, 1 H), 7,88 (s, 1 H), 8,01 - 8,13 (m, 2 H)

35 Ejemplo de referencia 14

4'-[4-[2-(4-fluorofenil)-2-hidroxietil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo

A una solución (15 ml) de 4'-[4-[2-(4-fluorofenil)-2-oxoetil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo (0,78 g) en metanol se añadió borohidruro de sodio (0,12 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después de la evaporación del disolvente a presión reducida, el residuo se extrajo con agua y acetato de etilo. La capa de acetato de etilo obtenida se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,78 g, 100 %).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,06 (t, J = 7,2, 3 H), 1,65 - 1,80 (m, 2 H), 3,01 - 3,08 (m, 2 H), 4,03 (s, 2 H), 4,07 - 4,11 (m, 1 H), 4,47 - 4,65 (m, 2 H), 5,18 - 5,28 (m, 1 H), 7,04 (t, J = 8,5, 2 H), 7,32 (d, J = 8,3, 2 H), 7,39 - 7,52 (m, 6 H), 7,60 - 7,67 (m, 1 H), 7,75 (d, J = 8,0, 1 H), 7,94 (s, 1 H)

Ejemplo de referencia 15

4'-[4-[2-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]-2-(4-fluorofenil)etil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo

A una mezcla de 4'-([4-[2-(4-fluorofenil)-2-hidroxietil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil)bifenil-2-carbonitrilo (0,78 g), 2,6-lutidina (0,27 ml) y tetrahidrofurano (20 ml) se añadió trifluorometanosulfonato de terc-butil(dimetil)sililo (0,53 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenosulfato de potasio y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,56 g, 58 %).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ -0,37 - -0,33 (m, 3 H), -0,32 - -0,27 (m, 3 H), 0,60 - 0,72 (m, 9 H), 1,07 (t, J = 7,3, 3 H), 1,65 - 1,80 (m, 2 H), 2,99 - 3,16 (m, 2 H), 3,98 - 4,09 (m, 2 H), 4,19 (dd, J = 13,1, 3,7, 1 H), 4,53 (dd, J = 13,0, 9,6, 1 H), 5,30 (dd, J = 9,6, 3,8, 1 H), 6,94 - 7,10 (m, 2 H), 7,33 - 7,53 (m, 8 H), 7,58 - 7,66 (m, 1 H), 7,75 (dd, J = 7,7, 0,9, 1 H), 7,94 (s, 1 H)

Ejemplo de referencia 16

{6-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il]acetato de terc-butilo

Una mezcla de 4'-[(5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo (9 g), bromoacetato de terc-butilo (3,8 ml), carbonato de potasio (6 g) y N,N-dimetilformamida (100 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa de hidrogenosulfato de potasio al 5 % y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (2,6 g, 25 %).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,06 (t, J = 7,3, 3 H), 1,44 - 1,52 (m, 9 H), 1,65 - 1,82 (m, 2 H), 2,96 - 3,11 (m, 2 H), 4,05 (s, 2 H), 4,88 (s, 2 H), 7,32 - 7,52 (m, 6 H), 7,57 - 7,67 (m, 1 H), 7,74 (dd, J = 7,7, 0,9, 1 H), 7,91 (s, 1 H)

Ejemplo de referencia 17

4'-[4-(2-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}etil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo

Una mezcla de 4'-[(5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo (0,8 g), (2-bromoetoxi)(terc-butil)dimetilsilano (0,7 ml), carbonato de potasio (0,6 g), yoduro de sodio (0,033 g) y N,N-dimetilformamida (15 ml) se agitó a 50 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa de hidrogenosulfato de potasio al 5 % y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,82 g, 71 %).

RMN de ^1H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ -0,08 (s, 6 H) 0,76 (s, 9 H) 1,05 (t, J = 7,4 Hz, 3 H) 1,62 - 1,79 (m, 2 H) 2,99 - 3,12 (m, 2 H) 3,96 - 4,06 (m, 4 H) 4,43 (t, J = 5,9 Hz, 2 H) 7,33 - 7,53 (m, 6 H) 7,57 - 7,68 (m, 1 H) 7,74 (dd, J = 7,7, 0,8 Hz, 1 H) 7,92 (s, 1 H)

Ejemplo de referencia 18

Ácido {6-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il]acético

Una mezcla de {6-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il]acetato de terc-butilo (1,78 g) y ácido trifluoroacético (15 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con tolueno (15 ml) y el disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (1,44 g, 92 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,96 (t, J = 7,4, 3 H), 1,54 - 1,71 (m, 2 H), 2,98 - 3,07 (m, 2 H), 4,03 (s, 2 H), 4,80 (s, 2 H), 7,38 - 7,44 (m, 2 H), 7,47 - 7,62 (m, 4 H), 7,73 - 7,82 (m, 1 H), 7,93 (d, J = 7,6, 1 H), 8,21 (s, 1 H), 13,33 (s, 1 H)

Ejemplo de referencia 19

2-{6-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il]acetamida

Una mezcla de ácido {6-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il]acético (0,5 g), sal de amonio de 1-hidroxibenzotriazol (0,24 g), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0,27 g) y N,N-dimetilformamida (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con ácido clorhídrico 1 N y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,48 g, 100 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,96 (t, J = 7,3, 3 H), 1,54 - 1,70 (m, 2 H), 2,95 - 3,06 (m, 2 H), 4,02 (s, 2 H), 4,67 (s, 2 H), 7,28 (s, 1 H), 7,38 - 7,43 (m, 2 H), 7,46 - 7,61 (m, 4 H), 7,68 - 7,81 (m, 2 H), 7,93 (dd, J = 7,7, 0,8, 1 H), 8,17 (s, 1 H)

Ejemplo de referencia 20

5 4'-[[4-(1-metiletil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo

Una mezcla de 4'-[(5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo (0,8 g), 2-yodopropano (0,43 ml), carbonato de potasio (0,6 g) y N,N-dimetilacetamida (10 ml) se agitó a 100 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa de hidrogenosulfato de potasio al 5 % y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,48 g, 53 %).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,06 (t, J = 7,4, 3 H), 1,30 (s, 3 H), 1,33 (s, 3 H), 1,70 - 1,87 (m, 2 H), 3,11 - 3,25 (m, 2 H), 4,08 (s, 2 H), 5,47 - 5,60 (m, 1 H), 7,24 - 7,32 (m, 2 H), 7,37 - 7,53 (m, 4 H), 7,57 - 7,68 (m, 1 H), 7,75 (d, J = 7,6, 1 H), 8,18 - 8,27 (m, 1 H)

15 Ejemplo de referencia 21

4'-[[4-(2-hidroxi-2-metilpropil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo

Una mezcla de 4'-[(5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo (0,8 g), óxido de isobutileno (1,9 ml), carbonato de potasio (0,6 g) y N,N-dimetilacetamida (5 ml) se agitó en un tubo cerrado herméticamente a 100 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa de hidrogenosulfato de potasio al 5 % y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,76 g, 79 %).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,07 (t, J = 7,4, 3 H), 1,30 (s, 6 H), 1,67 - 1,80 (m, 2 H), 3,00 - 3,11 (m, 2 H), 4,05 (s, 2 H), 4,22 (s, 1 H), 4,41 (s, 2 H), 7,32 - 7,52 (m, 6 H), 7,63 (t, J = 7,6, 1 H), 7,75 (d, J = 6,4, 1 H), 7,92 (s, 1 H)

25 Ejemplo de referencia 22

4'-{[4-[(1-metil-1H-benzoimidazol-2-il)metil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo

A una mezcla de ácido {6-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}acético (0,9 g), cloruro de oxalilo (0,22 ml) y tetrahidrofurano (50 ml) se añadió N,N-dimetilformamida (varias gotas), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, el residuo obtenido se disolvió en N,N-dimetilacetamida (5 ml) y se añadió a una solución de N-metilbenceno-1,2-diamina (1,2 ml) en N,N-dimetilacetamida (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. A continuación, una mezcla del residuo obtenido en ácido acético (20 ml) se agitó a 100 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,84 g, 78 %).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,06 (t, J = 7,3, 3 H), 1,65 - 1,80 (m, 2 H), 2,99 - 3,10 (m, 2 H), 3,96 (s, 3 H), 4,04 (s, 2 H), 5,68 (s, 2 H), 7,16 - 7,49 (m, 9 H), 7,58 - 7,77 (m, 3 H), 7,95 (s, 1 H)

40 Ejemplo de referencia 23

4'-[[4-etil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo

Una mezcla de 4'-[(5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo (0,5 g), yoduro de etilo (0,38 ml), carbonato de potasio (0,13 g) y N,N-dimetilformamida (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa de hidrogenosulfato de potasio al 5 % y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,55 g, 100 %).

RMN de ^1H (300 MHz, $\text{CLOROFORMO}-d$) δ 1,06 (t, J = 7,4 Hz, 3 H), 1,41 (t, J = 7,1 Hz, 3 H), 1,65 - 1,79 (m, 2 H), 2,98 - 3,09 (m, 2 H), 4,04 (s, 2 H), 4,33 (c, J = 7,0 Hz, 2 H), 7,34 - 7,53 (m, 6 H), 7,57 - 7,66 (m, 1 H), 7,75 (dd, J = 7,7, 0,9 Hz, 1 H), 7,94 (s, 1 H)

Ejemplo de referencia 24

4'-[[4-(ciclopropilmetil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo

Una mezcla de 4'-[(5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo (0,5 g), (bromometil)ciclopropano (0,16 ml), carbonato de potasio (0,38 g) y N,N-dimetilacetamida (10 ml) se agitó a 70 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa de hidrogenosulfato de potasio al 5 % y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,54 g, 93 %).

RMN de ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 0,49 - 0,60 (m, 4 H), 1,07 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,37 - 1,50 (m, 1 H), 1,65 - 1,80 (m, 2 H), 2,98 - 3,13 (m, 2 H), 4,05 (s, 2 H), 4,13 - 4,19 (m, 2 H), 7,35 - 7,53 (m, 6 H), 7,57 - 7,67 (m, 1 H), 7,75 (dd, J = 7,7, 0,9 Hz, 1 H), 7,92 (s, 1 H)

Ejemplo de referencia 25

4'-[[2-metil-4-(1-metiletil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo

Una mezcla de 4'-[(2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo (0,8 g), 2-yodopropano (0,4 ml), carbonato de potasio (0,55 g) y N,N-dimetilacetamida (10 ml) se agitó a 100 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa de hidrogenosulfato de potasio al 5 % y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,24 g, 28 %).

RMN de ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,04 (t, J = 7,3 Hz, 3 H) 1,56 - 1,78 (m, 8 H) 2,44 (s, 3 H) 2,90 - 3,01 (m, 2 H) 4,00 (s, 2 H) 5,30 - 5,46 (m, 1 H) 7,32 - 7,52 (m, 6 H) 7,57 - 7,67 (m, 1 H) 7,74 (dd, J = 7,7, 1,3 Hz, 1 H)

Ejemplo de referencia 26

4'-[[4-(2-hidroxibutil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo

Una mezcla de 4'-[(5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo (0,5 g), 2-etiloxirano (1,17 ml), carbonato de potasio (0,38 g) y N,N-dimetilacetamida (10 ml) se agitó en un tubo cerrado herméticamente a 100 °C durante 8 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa de hidrogenosulfato de potasio al 5 % y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,45 g, 75 %).

RMN de ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,00 - 1,12 (m, 6 H), 1,52 - 1,81 (m, 4 H), 2,99 - 3,10 (m, 2 H), 3,18 (d, J = 6,2 Hz, 1 H), 3,92 - 4,06 (m, 3 H), 4,28 - 4,47 (m, 2 H), 7,33 - 7,52 (m, 6 H), 7,57 - 7,69 (m, 1 H), 7,75 (dd, J = 7,7, 0,9 Hz, 1 H), 7,92 (s, 1 H)

Ejemplo de referencia 27

4'-[(2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo

Una mezcla de 4'-[(2-ciclopropil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo (0,18 g), yoduro de metilo (0,033 ml), carbonato de potasio (0,12 g) y N,N-dimetilformamida (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa de hidrogenosulfato de potasio al 5 % y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,2 g, 100 %).

RMN de ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 0,98 - 1,08 (m, 7 H), 1,64 - 1,79 (m, 2 H), 2,00 - 2,11 (m, 1 H), 2,95 - 3,04 (m, 2 H), 3,65 (s, 3 H), 4,01 (s, 2 H), 7,32 - 7,52 (m, 6 H), 7,57 - 7,66 (m, 1 H), 7,71 - 7,77 (m, 1 H)

Ejemplo de referencia 28

4'-([4-[4-(1-metiletoxi)fenil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo

A una suspensión (15 ml) de 4'-[(5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo (0,5 g), ácido [4-(1-metiletoxi)fenil]borónico (0,49 g), trietilamina (0,5 ml), piridina (1 ml) y tamices moleculares de 4 Å (1 g) en diclorometano se añadió acetato de cobre (II) (0,49 g), y la mezcla se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, el material no soluble se retiró por filtración a través de celite, y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,17 g, 82 %).

RMN de ^1H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,11 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,35 (s, 3 H), 1,37 (s, 3 H), 1,71 - 1,89 (m, 2 H), 3,06 - 3,16 (m, 2 H), 4,07 (s, 2 H), 4,51 - 4,63 (m, 1 H), 6,98 - 7,06 (m, 2 H), 7,28 - 7,35 (m, 2 H), 7,38 - 7,53 (m, 6 H), 7,58 - 7,67 (m, 1 H), 7,71 - 7,76 (m, 1 H), 7,86 (s, 1 H)

Ejemplo de referencia 29

- 5 4'-([6-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il]metil)benzoato de metilo

Una mezcla de 4'-[(5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo (5 g), 4-(bromometil)benzoato de metilo (3,7 ml), carbonato de potasio (2,3 g) y N,N-dimetilformamida (50 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa de hidrogenosulfato de potasio al 5 % y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (2,8 g, 40 %).

RMN de ^1H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,05 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,64 - 1,81 (m, 2 H), 2,97 - 3,09 (m, 2 H), 3,86 - 3,93 (m, 3 H), 4,04 (s, 2 H), 5,46 (s, 2 H), 7,33 - 7,53 (m, 6 H), 7,57 - 7,70 (m, 3 H), 7,75 (dd, J = 7,7, 0,9 Hz, 1 H), 7,94 (s, 1 H), 7,96 - 8,03 (m, 2 H)

- 15 Ejemplo de referencia 30

4'-([4-[4-hidroximetilbencil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil)bifenil-2-carbonitrilo

Una mezcla de 4'-([6-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il]metil)benzoato de metilo (2,8 g), solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N (30 ml), tetrahidrofurano (30 ml) y metanol (30 ml) se agitó a 50 °C durante 3 h. Se añadió ácido clorhídrico 1 N a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo obtenida se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo que se obtuvo se disolvió en tetrahidrofurano (50 ml), N-metilmorfolina (0,67 ml) y clorocarbonato de etilo (0,58 ml) se añadió a 0 °C, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a -15 °C, se añadieron borohidruro de sodio (0,57 g) y metanol (10 ml), y la mezcla se dejó calentar de manera gradual a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrajo con solución acuosa saturada de cloruro de amonio y acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo que se obtuvo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (1,86 g, 70 %).

RMN de ^1H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,05 (t, J = 7,4 Hz, 3 H), 1,63 - 1,79 (m, 2 H), 2,96 - 3,08 (m, 2 H), 4,03 (s, 2 H), 4,65 (s, 2 H), 5,42 (s, 2 H), 7,28 - 7,52 (m, 8 H), 7,55 - 7,67 (m, 3 H), 7,74 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,94 (s, 1 H)

Ejemplo de referencia 31

4'-([4-[4-formilbencil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil)bifenil-2-carbonitrilo

Una mezcla de 4'-([4-[4-hidroximetilbencil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil)bifenil-2-carbonitrilo (1,3 g), dióxido de manganeso (7,0 g) y cloruro de metileno (15 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El material no soluble se retiró por filtración a través de celite, y el filtrado se concentró para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (1,3 g, 96 %).

RMN de ^1H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,06 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,65 - 1,83 (m, 2 H), 3,00 - 3,10 (m, 2 H), 4,04 (s, 2 H), 5,48 (s, 2 H), 7,33 - 7,53 (m, 6 H), 7,58 - 7,67 (m, 1 H), 7,67 - 7,78 (m, 3 H), 7,81 - 7,88 (m, 2 H), 7,94 (s, 1 H), 9,98 (s, 1 H)

- 40 Ejemplo de referencia 32

4'-([4-[4-(1-hidroxietil)bencil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil)bifenil-2-carbonitrilo

4'-([4-[4-formilbencil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil)bifenil-2-carbonitrilo (1,3 g) se disolvió en tetrahidrofurano (30 ml), y se añadió a -78 °C bromuro de metilmagnesio (solución de tetrahidrofurano 1,0 M, 2,8 ml). La mezcla de reacción se calentó a 0 °C, y se agitó durante 6 h. Se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo obtenida se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo que se obtuvo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (1,2 g, 90 %).

RMN de ^1H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,05 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,46 (d, J = 6,4 Hz, 3 H), 1,63 - 1,76 (m, 2 H), 1,83 (d, J = 3,6 Hz, 1 H), 2,98 - 3,06 (m, 2 H), 4,03 (s, 2 H), 4,81 - 4,92 (m, 1 H), 5,41 (s, 2 H), 7,31 - 7,51 (m, 8 H), 7,54 - 7,66 (m, 3 H), 7,75 (dd, J = 7,7, 0,9 Hz, 1 H), 7,94 (s, 1 H)

Ejemplo de referencia 33

4'-({4-[4-(1-{terc-butil(dimetil)silil}oxi)etil]bencil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

- 5 A una mezcla de 4'-({4-[4-(1-hidroxietil)bencil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo (1,2 g), 2,6-lutidina (0,41 ml) y tetrahidrofurano (30 ml) se añadió trifluorometanosulfonato de terc-butildimetilsililo (0,79 ml) a 0 °C, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo que se obtuvo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (1,4 g, 100 %).

- 10 RMN de ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ -0,05 (s, 3 H), 0,03 (s, 3 H), 0,88 (s, 9 H), 1,05 (t, J = 7,4 Hz, 3 H), 1,36 (d, J = 6,1 Hz, 3 H), 1,63 - 1,77 (m, 2 H), 2,96 - 3,07 (m, 2 H), 4,04 (s, 2 H), 4,84 (c, J = 6,4 Hz, 1 H), 5,40 (s, 2 H), 7,24 - 7,31 (m, 2 H), 7,33 - 7,55 (m, 8 H), 7,58 - 7,67 (m, 1 H), 7,74 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,94 (s, 1 H)

Ejemplo de referencia 34

4'-[(5-oxo-4,7-dipropil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo

- 15 Una mezcla de 4'-[(5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo (0,5 g), 1-yodopropano (0,16 ml), carbonato de potasio (0,38 g) y N,N-dimetilformamida (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa de hidrogenosulfato de potasio al 5 % y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,5 g, 90 %).

- 20 RMN de ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 0,96 - 1,12 (m, 6 H) 1,65 - 1,78 (m, 2 H) 1,78 - 1,94 (m, 2 H) 2,99 - 3,09 (m, 2 H) 4,04 (s, 2 H) 4,17 - 4,27 (m, 2 H) 7,35 - 7,52 (m, 6 H) 7,57 - 7,67 (m, 1 H) 7,75 (dd, J = 8, 0,8 Hz, 1 H) 7,93 (s, 1 H)

Ejemplo de referencia 35

- 25 4'-[(5-oxo-4-fenil-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo

- A una suspensión (20 ml) de 4'-[(5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo (0,6 g), ácido fenilborónico (0,4 g), trietilamina (0,5 ml), piridina (1 ml) y tamices moleculares de 4 Å (1 g) en diclorometano se añadió acetato de cobre (II) (0,59 g), y la mezcla se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, el material no soluble se retiró por filtración a través de celite, y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,58 g, 80 %).

- 30 RMN de ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,12 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,72 - 1,90 (m, 2 H), 3,07 - 3,19 (m, 2 H), 4,07 (s, 2 H), 7,35 - 7,67 (m, 12 H), 7,75 (dd, J = 7,7, 0,9 Hz, 1 H), 7,87 (s, 1 H)

Ejemplo de referencia 36

- 35 4'-({2-metil-4-[4-(1-metiletoxi)fenil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

- A una suspensión (40 ml) de 4'-[(2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo (1 g), ácido [4-(1-metiletoxi)fenil]borónico (0,9 g), trietilamina (1 ml), piridina (2 ml) y tamices moleculares de 4 Å (2 g) en diclorometano se añadió acetato de cobre (II) (0,91 g), y la mezcla se agitó durante 48 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, el material no soluble se retiró por filtración a través de celite, y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,55 g, 43 %).

- 40 RMN de ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,10 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,34 (s, 3 H), 1,36 (s, 3 H), 1,72 - 1,85 (m, 2 H), 2,39 (s, 3 H), 2,98 - 3,16 (m, 2 H), 4,03 (s, 2 H), 4,48 - 4,65 (m, 1 H), 6,94 - 7,07 (m, 2 H), 7,22 - 7,35 (m, 2 H), 7,36 - 7,52 (m, 6 H), 7,61 (dd, J = 7,6, 1,4 Hz, 1 H), 7,74 (dd, J = 7,7, 0,9 Hz, 1 H)

Ejemplo de referencia 37

4'-[4-(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo

- 50 A una suspensión (20 ml) de 4'-[(5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo (0,6 g), ácido (2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)borónico (0,62 g), trietilamina (0,5 ml), piridina (1 ml) y tamices moleculares de 4 Å (1 g) en diclorometano se añadió acetato de cobre (II) (0,59 g), y la mezcla se agitó

durante 48 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, el material no soluble se retiró por filtración a través de celite, y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,86 g, 100 %).

- 5 RMN de ^1H (300 MHz, CLOROFORMO- d) δ 1,11 (t, $J = 7,3$ Hz, 3 H), 1,50 (s, 6 H), 1,72 - 1,89 (m, 2 H), 3,08 (s, 2 H), 3,09 - 3,18 (m, 2 H), 4,06 (s, 2 H), 6,85 (d, $J = 8,5$ Hz, 1 H), 7,09 - 7,18 (m, 2 H), 7,37 - 7,52 (m, 6 H), 7,57 - 7,66 (m, 1 H), 7,75 (dd, $J = 7,7$, 0,9 Hz, 1 H), 7,87 (s, 1 H)

Ejemplo de referencia 38

3'-fluoro-4'-[(5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo

- 10 Una solución de 5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-amina (8,9 g) y 2-[(2'-ciano-3-fluorobifenil-4-il)metil]-3-oxohexanoato de etilo (25 g) en 1,2,4-triclorobenceno (120 ml) se agitó a 180 °C durante 16 h. Después de la evaporación del disolvente a presión reducida, se añadió acetato de etilo al residuo obtenido. El sólido precipitado se recogió por filtración para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (11,8 g, 43 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,94 (t, $J = 7,3$ Hz, 3 H) 1,53 - 1,70 (m, 2 H) 2,90 - 3,01 (m, 2 H) 3,94 (s, 2 H) 7,27 - 7,50 (m, 3 H) 7,55 - 7,68 (m, 2 H) 7,74 - 7,85 (m, 1 H) 7,92 - 7,99 (m, 1 H) 8,12 (s, 1 H) 13,13 (s, 1 H)

- 15 Ejemplo de referencia 39

4'-[(4-(2,4-dimetoxibencil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]-3'-fluorobifenil-2-carbonitrilo

- 20 Una mezcla de 3'-fluoro-4'-[(5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo (1 g), 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (1,3 g), tributilfosfina (1,6 ml), (2,4-dimetoxifenil)metanol (0,58 g) y tetrahidrofurano (50 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con ácido clorhídrico 1 N y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,36 g, 26 %).

- 25 RMN de ^1H (300 MHz, CLOROFORMO- d) δ 1,06 (t, $J = 7,4$ Hz, 3 H), 1,64 - 1,80 (m, 2 H), 3,02 - 3,10 (m, 2 H), 3,76 (s, 6 H), 4,06 (s, 2 H), 5,41 (s, 2 H), 6,35 - 6,49 (m, 3 H), 7,00 (d, $J = 8,3$ Hz, 1 H), 7,21 - 7,29 (m, 1 H), 7,36 - 7,49 (m, 3 H), 7,64 (t, $J = 7,8$ Hz, 1 H), 7,75 (d, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 7,91 (s, 1 H)

Ejemplo de referencia 40

4'-[(4-(4-metoxifenil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo

- 30 A una suspensión (20 ml) de 4'-[(5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo (0,5 g), ácido (4-metoxifenil)borónico (0,41 g), trietilamina (0,5 ml), piridina (1 ml) y tamices moleculares de 4 Å (1 g) en diclorometano se añadió acetato de cobre (II) (0,49 g), y la mezcla se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, el material no soluble se retiró por filtración a través de celite, y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,64 g, 99 %).

- 35 RMN de ^1H (300 MHz, CLOROFORMO- d) δ 1,11 (t, $J = 7,3$ Hz, 3 H), 1,73 - 1,88 (m, 2 H), 3,06 - 3,20 (m, 2 H), 3,81 - 3,87 (m, 3 H), 4,07 (s, 2 H), 7,02 - 7,09 (m, 2 H), 7,32 - 7,51 (m, 8 H), 7,58 - 7,66 (m, 1 H), 7,75 (dd, $J = 7,7$, 0,9 Hz, 1 H), 7,86 (s, 1 H)

Ejemplo de referencia 41

3'-fluoro-4'-[(5-oxo-4-fenil-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo

- 40 A una suspensión (20 ml) de 3'-fluoro-4'-[(5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo (0,5 g), ácido fenilborónico (0,31 g), trietilamina (0,5 ml), piridina (1 ml) y tamices moleculares de 4 Å (1 g) en diclorometano se añadió acetato de cobre (II) (0,47 g), y la mezcla se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, el material no soluble se retiró por filtración a través de celite, y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,61 g, 100 %).

45 RMN de ^1H (300 MHz, CLOROFORMO- d) δ 1,12 (t, $J = 7,4$ Hz, 3 H), 1,73 - 1,88 (m, 2 H), 3,11 - 3,21 (m, 2 H), 4,09 (s, 2 H), 7,21 - 7,31 (m, 2 H), 7,39 - 7,68 (m, 9 H), 7,72 - 7,78 (m, 1 H), 7,87 (s, 1 H)

Ejemplo de referencia 42

4'-[4-(metoximetil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]-3'-fluorobifenil-2-carbonitrilo

Una mezcla de 3'-fluoro-4'-[(5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo (0,5 g), cloro(metoxi)metano (0,12 ml), carbonato de potasio (0,36 g) y N,N-dimetilformamida (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa de hidrogenosulfato de potasio al 5 % y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,38 g, 69 %).

RMN de ^1H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,07 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,64 - 1,80 (m, 2 H), 3,03 - 3,12 (m, 2 H), 3,52 (s, 3 H), 4,05 (s, 2 H), 5,67 (s, 2 H), 7,22 - 7,29 (m, 2 H), 7,36 - 7,50 (m, 3 H), 7,59 - 7,69 (m, 1 H), 7,72 - 7,79 (m, 1 H), 7,94 (s, 1 H)

Ejemplo de referencia 43

3'-fluoro-4'-[4-(1-metiletoxi)fenil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo

A una suspensión (20 ml) de 3'-fluoro-4'-[(5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo (0,5 g), ácido [4-(1-metiletoxi)fenil]borónico (0,46 g), trietilamina (0,5 ml), piridina (1 ml) y tamices moleculares de 4 Å (1 g) en diclorometano se añadió acetato de cobre (II) (0,47 g), y la mezcla se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, el material no soluble se retiró por filtración a través de celite, y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,59 g, 100 %).

RMN de ^1H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,11 (t, J = 7,3 Hz, 3 H) 1,36 (d, J = 6,2 Hz, 6 H) 1,71 - 1,86 (m, 2 H) 3,10 - 3,20 (m, 2 H) 4,07 (s, 2 H) 4,50 - 4,65 (m, 1 H) 6,97 - 7,07 (m, 2 H) 7,21 - 7,36 (m, 4 H) 7,40 - 7,55 (m, 3 H) 7,60 - 7,68 (m, 1 H) 7,76 (dd, J = 8,0, 1,0 Hz, 1 H) 7,87 (s, 1 H)

Ejemplo de referencia 44

2-[(2'-ciano-2-fluorobifenil-4-il)metil]-3-oxoheptanoato de metilo

Una solución de 3-oxoheptanoato de metilo (7 g) en tetrahidrofurano (30 ml) se añadió a una mezcla de hidruro de sodio (1,2 g) y tetrahidrofurano (80 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Y a continuación, se añadió 4'-(bromometil)-2'-fluorobifenil-2-carbonitrilo (5,3 g) a la mezcla de reacción, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla de reacción se concentró, el residuo se extrajo con solución acuosa de hidrogenosulfato de potasio al 5 % y, a continuación, con acetato de etilo, y la capa de acetato de etilo se lavó con salmuera saturada y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (7,3 g, 90 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,75 - 0,86 (m, 3 H), 1,10 - 1,47 (m, 4 H), 2,41 - 2,66 (m, 2 H), 3,03 - 3,22 (m, 2 H), 3,62 (s, 3 H), 4,22 (t, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,14 - 8,01 (m, 7 H)

Ejemplo de referencia 45

4'-[4-(1-metiletoxi)fenil]-5-oxo-7-butil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo

A una suspensión (15 ml) de 4'-[(7-butil-5-oxo-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo (0,5 g), ácido [4-(1-metiletoxi)fenil]borónico (0,47 g), trietilamina (0,5 ml), piridina (1 ml) y tamices moleculares de 4 Å (1 g) en diclorometano se añadió acetato de cobre (II) (0,47 g), y la mezcla se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, el material no soluble se retiró por filtración a través de celite, y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,69 g, 100 %).

RMN de ^1H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 0,99 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,35 (d, J = 6,2 Hz, 6 H), 1,45 - 1,57 (m, 2 H), 1,65 - 1,82 (m, 2 H), 3,07 - 3,19 (m, 2 H), 4,06 (s, 2 H), 4,49 - 4,65 (m, 1 H), 6,98 - 7,05 (m, 2 H), 7,29 - 7,36 (m, 2 H), 7,38 - 7,53 (m, 6 H), 7,58 - 7,67 (m, 1 H), 7,75 (dd, J = 7,7, 0,9 Hz, 1 H), 7,87 (s, 1 H)

Ejemplo de referencia 46

2-[(2'-ciano-3,5-difluorobifenil-4-il)metil]-3-oxoheptanoato de metilo

Una solución de 3-oxoheptanoato de metilo (6 g) en tetrahidrofurano (50 ml) se añadió a una mezcla de hidruro de sodio (1 g) y tetrahidrofurano (50 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Y a continuación, se añadió 4'-(bromometil)-3',5'-difluorobifenil-2-carbonitrilo (5,9 g) a la mezcla de reacción, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla de reacción se concentró, el

residuo se extrajo con solución acuosa de hidrogenosulfato de potasio al 5 % y, a continuación, con acetato de etilo, y la capa de acetato de etilo se lavó con salmuera saturada y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (7,2 g, 98 %).

- 5 RMN de ^1H (300 MHz, CLOROFORMO- d) δ 0,88 (t, $J = 7,4$ Hz, 3 H), 1,20 - 1,36 (m, 2 H), 1,49 - 1,62 (m, 2 H), 2,38 - 2,53 (m, 1 H), 2,54 - 2,67 (m, 1 H), 3,27 (d, $J = 6,8$ Hz, 2 H), 3,69 - 3,74 (m, 3 H), 3,91 (t, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 7,02 - 7,12 (m, 2 H), 7,43 - 7,53 (m, 2 H), 7,66 (t, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 7,77 (d, $J = 7,6$ Hz, 1 H)

Ejemplo de referencia 47

4'-[(7-butil-5-oxo-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]-3',5'-difluorobifenil-2-carbonitrilo

- 10 Una solución de 4H-1,2,4-triazol-3-amina (2,4 g) y 2-[(2'-ciano-3,5-difluorobifenil-4-il)metil]-3-oxoheptanoato de metilo (10 g) en 1,2,4-triclorobenceno (50 ml) se agitó a 180 °C durante 6 h. Después de la evaporación del disolvente a presión reducida, se añadió acetato de etilo al residuo obtenido. El sólido precipitado se recogió por filtración para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (4,5 g, 57 %).

- 15 RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,79 - 0,89 (m, 3 H), 1,29 - 1,51 (m, 4 H), 2,94 - 3,04 (m, 2 H), 3,98 (s, 2 H), 7,29 - 7,40 (m, 2 H), 7,57 - 7,70 (m, 2 H), 7,75 - 7,84 (m, 1 H), 7,97 (dd, $J = 7,7$, 0,9 Hz, 1 H), 8,11 (s, 1 H), 13,09 (s, 1 H)

Ejemplo de referencia 48

4'-[(7-butil-4-(metoximetil)-5-oxo-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]-3',5'-difluorobifenil-2-carbonitrilo

- 20 Una mezcla de 4'-[(7-butil-5-oxo-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]-3',5'-difluorobifenil-2-carbonitrilo (0,88 g), cloro(metoxi)metano (0,19 ml), carbonato de potasio (0,58 g) y N,N-dimetilformamida (15 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa de hidrogenosulfato de potasio al 5 % y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,77 g, 79 %).

- 25 RMN de ^1H (300 MHz, CLOROFORMO- d) δ 0,94 (t, $J = 7,2$ Hz, 3 H), 1,37 - 1,52 (m, 2 H), 1,53 - 1,70 (m, 2 H), 2,04 (s, 3 H), 3,03 - 3,13 (m, 2 H), 4,06 (s, 2 H), 5,65 (s, 2 H), 7,01 - 7,14 (m, 2 H), 7,41 - 7,52 (m, 2 H), 7,60 - 7,71 (m, 1 H), 7,77 (d, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 7,93 (s, 1 H)

Ejemplo de referencia 49

4'-[(7-butil-4-[3-fluoro-4-metoxifenil]-5-oxo-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo

- 30 A una suspensión (15 ml) de 4'-[(7-butil-5-oxo-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo (0,5 g), ácido (3-fluoro-4-metoxifenil)borónico (0,44 g), trietilamina (0,5 ml), piridina (1 ml) y tamices moleculares de 4 Å (1 g) en diclorometano se añadió acetato de cobre (II) (0,47 g), y la mezcla se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, el material no soluble se retiró por filtración a través de celite, y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,78 g, 100 %).

- 35 RMN de ^1H (300 MHz, CLOROFORMO- d) δ 0,99 (t, $J = 7,2$ Hz, 3 H), 1,45 - 1,56 (m, 2 H), 1,66 - 1,79 (m, 2 H), 3,08 - 3,18 (m, 2 H), 3,94 (s, 3 H), 4,06 (s, 2 H), 7,02 - 7,24 (m, 3 H), 7,37 - 7,52 (m, 6 H), 7,63 (t, $J = 7,8$ Hz, 1 H), 7,74 (d, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 7,87 (s, 1 H)

Ejemplo de referencia 50

- 40 4'-[(7-butil-4-[3-fluoro-4-(1-metiletoxi)fenil]-5-oxo-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo

- 45 A una suspensión (15 ml) de 4'-[(7-butil-5-oxo-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo (0,5 g), ácido [3-fluoro-4-(1-metiletoxi)fenil]borónico (0,51 g), trietilamina (0,5 ml), piridina (1 ml) y tamices moleculares de 4 Å (1 g) en diclorometano se añadió acetato de cobre (II) (0,47 g), y la mezcla se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, el material no soluble se retiró por filtración a través de celite, y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,68 g, 98 %).

- 50 RMN de ^1H (300 MHz, CLOROFORMO- d) δ 0,99 (t, $J = 7,2$ Hz, 3 H), 1,40 (d, $J = 6,1$ Hz, 6 H), 1,45 - 1,59 (m, 2 H), 1,65 - 1,80 (m, 2 H), 3,08 - 3,18 (m, 2 H), 4,05 (s, 2 H), 4,52 - 4,67 (m, 1 H), 7,04 - 7,23 (m, 3 H), 7,38 - 7,52 (m, 6 H), 7,57 - 7,66 (m, 1 H), 7,74 (d, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 7,87 (s, 1 H)

Ejemplo de referencia 51

4'-([4-[4-(1-metiletil)fenil]]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil)bifenil-2-carbonitrilo

A una suspensión (15 ml) de 4'-([5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil)bifenil-2-carbonitrilo (0,5 g), ácido [4-(1-metiletil)fenil]borónico (0,49 g), trietilamina (0,5 ml), piridina (1 ml) y tamices moleculares de 4 Å (1 g) en diclorometano se añadió acetato de cobre (II) (0,49 g), y la mezcla se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, el material no soluble se retiró por filtración a través de celite, y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,63 g, 95 %).

RMN de ^1H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,12 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,28 (d, J = 6,8 Hz, 6 H), 1,73 - 1,86 (m, 2 H), 2,92 - 3,04 (m, 1 H), 3,09 - 3,18 (m, 2 H), 4,07 (s, 2 H), 7,31 - 7,50 (m, 10 H), 7,59 - 7,67 (m, 1 H), 7,75 (dd, J = 7,7, 0,9 Hz, 1 H), 7,87 (s, 1 H)

Ejemplo de referencia 52

4'-([4-[4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil)bifenil-2-carbonitrilo

A una suspensión (26 ml) de 4'-([5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil)bifenil-2-carbonitrilo (0,86 g), ácido (4-acetilfenil)borónico (0,83 g), trietilamina (0,86 ml), piridina (1,7 ml) y tamices moleculares de 4 Å (1,7 g) en diclorometano se añadió acetato de cobre (II) (0,84 g), y la mezcla se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, el material no soluble se retiró por filtración a través de celite, y el filtrado se concentró. Se añadió metil-litio (solución de éter dietílico 2,2 M, 0,94 ml) al residuo obtenido a -78 °C. La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 1 h, y se extrajo con solución acuosa saturada de cloruro de amonio y éter dietílico. La capa de éter dietílico se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,47 g, 41 %).

RMN de ^1H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,12 (t, J = 7,4 Hz, 3 H) 1,61 (s, 6 H) 1,74 - 1,83 (m, 2 H) 3,10 - 3,18 (m, 2 H) 4,07 (s, 2 H) 7,38 - 7,77 (m, 12 H) 7,87 (s, 1 H)

Ejemplo de referencia 53

4'-([4-(3-metoxifenil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil)bifenil-2-carbonitrilo

A una suspensión (15 ml) de 4'-([5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil)bifenil-2-carbonitrilo (0,5 g), ácido (3-metoxifenil)borónico (0,41 g), trietilamina (0,5 ml), piridina (1 ml) y tamices moleculares de 4 Å (1 g) en diclorometano se añadió acetato de cobre (II) (0,49 g), y la mezcla se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, el material no soluble se retiró por filtración a través de celite, y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,65 g, 100 %).

RMN de ^1H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,11 (t, J = 7,4 Hz, 3 H), 1,70 - 1,89 (m, 2 H), 3,07 - 3,19 (m, 2 H), 3,82 (s, 3 H), 4,07 (s, 2 H), 6,95 (s, 1 H), 6,97 - 7,07 (m, 2 H), 7,35 - 7,52 (m, 7 H), 7,62 (t, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,74 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,86 (s, 1 H)

Ejemplo de referencia 54

4'-([4-(3,4-dimetoxifenil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil)bifenil-2-carbonitrilo

A una suspensión (15 ml) de 4'-([5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil)bifenil-2-carbonitrilo (0,5 g), ácido (3,4-dimetoxifenil)borónico (0,49 g), trietilamina (0,5 ml), piridina (1 ml) y tamices moleculares de 4 Å (1 g) en diclorometano se añadió acetato de cobre (II) (0,49 g), y la mezcla se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, el material no soluble se retiró por filtración a través de celite, y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,58 g, 85 %).

RMN de ^1H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,11 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 1 : 67 - 1,90 (m, 2 H), 3,06 - 3,18 (m, 2 H), 3,88 (s, 3 H), 3,92 (s, 3 H), 4,07 (s, 2 H), 6,90 (d, J = 1,9 Hz, 1 H), 6,96 - 7,05 (m, 2 H), 7,36 - 7,51 (m, 6 H), 7,63 (t, J = 7,0 Hz, 1 H), 7,75 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,86 (s, 1 H)

Ejemplo de referencia 55

4'-([4-[4-(1-([terc-butil(dimetil)silil]oxi)etil)fenil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil)bifenil-2-carbonitrilo

A una suspensión (19 ml) de 4'-([5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil)bifenil-2-carbonitrilo

(0,65 g), ácido (4-acetilfenil)borónico (0,63 g), trietilamina (0,65 ml), piridina (1,3 ml) y tamices moleculares de 4 Å (1,3 g) en diclorometano se añadió acetato de cobre (II) (0,64 g), y la mezcla se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, el material no soluble se retiró por filtración a través de celite, y el filtrado se concentró. El residuo que se obtuvo se disolvió en metanol (15 ml), se añadió borohidruro de sodio (0,059 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después de la evaporación del disolvente a presión reducida, el residuo se extrajo con agua y acetato de etilo. La capa de acetato de etilo obtenida se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo que se obtuvo se disolvió en tetrahidrofurano (15 ml), 2,6-lutidina (0,14 ml) y se añadieron trifluorometanosulfonato de terc-butil(dimetil)sililo (0,26 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenosulfato de potasio y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,49 g, 45 %).

RMN de ^1H (300 MHz, CLOROFORMO- d) δ 0,03 (s, 3 H), 0,09 (s, 3 H), 0,93 (s, 9 H), 1,13 (t, J = 7,4 Hz, 3 H), 1,44 (d, J = 6,2 Hz, 3 H), 1,76 - 1,87 (m, 2 H), 3,10 - 3,18 (m, 2 H), 4,08 (s, 2 H), 4,95 (c, J = 6,4 Hz, 1 H), 7,35 - 7,55 (m, 10 H), 7,59 - 7,67 (m, 1 H), 7,76 (dd, J = 7,7, 0,9 Hz, 1 H), 7,89 (s, 1 H)

Ejemplo de referencia 56

4'-[4-(4-fluorofenil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo

A una suspensión (15 ml) de 4'-[(5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil}bifenil-2-carbonitrilo (0,5 g), ácido (4-fluorofenil)borónico (0,38 g), trietilamina (0,5 ml), piridina (1 ml) y tamices moleculares de 4 Å (1 g) en diclorometano se añadió acetato de cobre (II) (0,49 g), y la mezcla se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, el material no soluble se retiró por filtración a través de celite, y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,57 g, z).

RMN de ^1H (300 MHz, CLOROFORMO- d) δ 1,12 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,73 - 1,88 (m, 2 H), 3,04 - 3,18 (m, 2 H), 4,03 (s, 2 H), 7,16 - 7,29 (m, 2 H), 7,36 - 7,53 (m, 8 H), 7,57 - 7,67 (m, 1 H), 7,75 (dd, J = 7,7, 0,9 Hz, 1 H), 7,87 (s, 1 H)

Ejemplo de referencia 57

4'-[4-(3-fluoro-4-metoxifenil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo

A una suspensión (15 ml) de 4'-[(5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil}bifenil-2-carbonitrilo (0,5 g), ácido (3-fluoro-4-metoxifenil)borónico (0,45 g), trietilamina (0,5 ml), piridina (1 ml) y tamices moleculares de 4 Å (1 g) en diclorometano se añadió acetato de cobre (II) (0,49 g), y la mezcla se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, el material no soluble se retiró por filtración a través de celite, y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,6 g, 90 %).

RMN de ^1H (300 MHz, CLOROFORMO- d) δ 1,11 (t, J = 7,4 Hz, 3 H) 1,71 - 1,84 (m, 2 H) 3,04 - 3,19 (m, 2 H) 3,94 (s, 3 H) 4,07 (s, 2 H) 7,03 - 7,28 (m, 3 H) 7,37 - 7,53 (m, 6 H) 7,56 - 7,67 (m, 1 H) 7,75 (dd, J = 7,7, 0,8 Hz, 1 H) 7,87 (s, 1 H)

Ejemplo de referencia 58

4'-[(5-oxo-7-propil-4-(tiofen-3-il)-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo

A una suspensión (15 ml) de 4'-[(5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil}bifenil-2-carbonitrilo (0,5 g), ácido tiofen-3-ilborónico (0,35 g), trietilamina (0,5 ml), piridina (1 ml) y tamices moleculares de 4 Å (1 g) en diclorometano se añadió acetato de cobre (II) (0,49 g), y la mezcla se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, el material no soluble se retiró por filtración a través de celite, y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,52 g, 85 %).

RMN de ^1H (300 MHz, CLOROFORMO- d) δ 1,11 (t, J = 7,3 Hz, 3 H) 1,70 - 1,87 (m, 2 H) 3,06 - 3,16 (m, 2 H) 4,07 (s, 2 H) 7,22 - 7,32 (m, 1 H) 7,37 - 7,52 (m, 7 H) 7,57 - 7,67 (m, 2 H) 7,75 (dd, J = 7,7, 0,9 Hz, 1 H) 7,90 (s, 1 H)

Ejemplo de referencia 59

4'-[[2-metil-4-(1-metilpropil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo

Una mezcla de 4'-[(2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil}bifenil-2-carbonitrilo (1,5 g), 2-yodobutano (1,4 ml), carbonato de potasio (1 g) y N,N-dimetilacetamida (15 ml) se agitó a 100 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa de hidrogenosulfato de

potasio al 5 % y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,36 g, 22 %).

- 5 RMN de ^1H (300 MHz, CLOROFORMO- d) δ 0,86 (t, $J = 7,4$ Hz, 3 H), 1,04 (t, $J = 7,3$ Hz, 3 H), 1,59 (t, $J = 3,4$ Hz, 3 H), 1,63 - 1,79 (m, 2 H), 1,88 - 2,02 (m, 1 H), 2,15 - 2,32 (m, 1 H), 2,44 (s, 3 H), 2,90 - 3,02 (m, 2 H), 4,00 (s, 2 H), 5,02 - 5,19 (m, 1 H), 7,30 - 7,37 (m, 2 H), 7,39 - 7,51 (m, 4 H), 7,58 - 7,66 (m, 1 H), 7,74 (dd, $J = 7,7, 0,9$ Hz, 1 H)

Ejemplo de referencia 60

4'-({2-metil-4-[(1-metilciclopropil)metil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

- 10 A una solución de 4'-[(2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo (1,5 g), (1-metilciclopropil)metanol (0,44 g) y tributilfosfina (1,9 ml) en THF (100 ml) se añadió 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (1,9 g) con enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa de hidrogenosulfato de potasio al 5 % y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,36 g, 21 %).

15 RMN de ^1H (300 MHz, CLOROFORMO- d) δ 0,30 - 0,36 (m, 2 H), 0,76 - 0,84 (m, 2 H), 0,99 - 1,10 (m, 6 H), 1,64 - 1,80 (m, 2 H), 2,41 - 2,46 (m, 3 H), 2,93 - 3,04 (m, 2 H), 4,03 (s, 2 H), 4,20 (s, 2 H), 7,32 - 7,51 (m, 6 H), 7,56 - 7,65 (m, 1 H), 7,74 (dd, $J = 7,8, 0,8$ Hz, 1 H)

- 20 Ejemplo de referencia 61

4'-{[4-(3-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}-2,2-dimetilpropil)-2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo

- 25 Una mezcla de 4'-[(2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo (5 g), (3-bromo-2,2-dimetilpropoxi)(terc-butil)dimetilsilano (4,7 ml), carbonato de cesio (8,1 g) y N,N-dimetilacetamida (50 ml) se agitó a 100 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa de hidrogenosulfato de potasio al 5 % y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (2 g, 28 %).

- 30 RMN de ^1H (300 MHz, CLOROFORMO- d) δ -0,02 (s; 6 H), 0,86 (s, 9 H), 0,98 (s, 6 H), 1,05 (t, $J = 7,4$ Hz, 3 H), 1,65 - 1,78 (m, 2 H), 2,42 (s, 3 H), 2,91 - 3,02 (m, 2 H), 3,47 (s, 2 H), 4,02 (s, 2 H), 4,21 (s, 2 H), 7,32 - 7,51 (m, 6 H), 7,57 - 7,65 (m, 1 H), 7,75 (d, $J = 7,6$ Hz, 1 H)

Ejemplo de referencia 62

4'-({2-metil-5-oxo-4-[(1-fenilciclopropil)metil]-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

- 35 A una solución de 4'-[(2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo (1,5 g), (1-fenilciclopropil)metanol (0,87 g) y tributilfosfina (2 ml) en THF (100 ml) se añadió 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (2 g) a 0 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa de hidrogenosulfato de potasio al 5 % y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,43 g, 21 %).

40 RMN de ^1H (300 MHz, CLOROFORMO- d) δ 0,94 (d, $J = 1,5$ Hz, 4 H), 1,02 (t, $J = 7,3$ Hz, 3 H), 1,66 - 1,77 (m, 2 H), 2,53 (s, 3 H), 3,06 - 3,15 (m, 2 H), 4,02 (s, 2 H), 4,54 (s, 2 H), 7,11 - 7,32 (m, 7 H), 7,37 - 7,49 (m, 4 H), 7,59 - 7,68 (m, 1 H), 7,72 - 7,80 (m, 1 H)

- 45 Ejemplo de referencia 63

4'-{[4-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo

- 50 Una mezcla de 4'-{[4-(3-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}-2,2-dimetilpropil)-2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo (1,5 g), fluoruro de tetrabutilamonio (solución de tetrahidrofurano 1 M, 4 ml) y tetrahidrofurano (30 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo y agua, y la capa orgánica se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo que

se obtuvo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,98 g, 79 %).

RMN de ^1H (300 MHz, CLOROFORMO- d) δ 0,98 (s, 6 H) 1,06 (t, J = 7,4 Hz, 3 H) 1,65 - 1,79 (m, 2 H) 2,42 (s, 3 H) 2,95 - 3,03 (m, 2 H) 3,10 (d, J = 7,6 Hz, 2 H) 4,02 (s, 2 H) 4,05 - 4,26 (m, 2 H) 5,31 (t, J = 7,8 Hz, 1 H) 7,31 - 7,51 (m, 6 H) 7,58 - 7,66 (m, 1 H) 7,74 (d, J = 7,6 Hz, 1 H)

Ejemplo de referencia 64

4'-[[4-(ciclohex-2-en-1-il)-2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo

Una mezcla de 4'-[(2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo (5 g), hidruro de sodio (0,62 g) y N,N-dimetilformamida (50 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 10 min, se añadió 3-bromociclohexeno (1,8 ml), y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa de hidrogenosulfato de potasio al 5 % y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (1 g, 17 %).

RMN de ^1H (300 MHz, CLOROFORMO- d) δ 1,04 (t, J = 7,3 Hz, 3 H) 1,53 - 2,57 (m, 11 H) 2,91 - 3,01 (m, 2 H) 3,93 - 4,07 (m, 2 H) 5,57 - 5,95 (m, 3 H) 7,32 - 7,51 (m, 6 H) 7,58 - 7,66 (m, 1 H) 7,74 (dd, J = 7,7, 0,9 Hz, 1 H)

Ejemplo de referencia 65

4'-[[4-(3,3-dimetil-2-oxobutil)-2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo

Una mezcla de 4'-[(2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo (3 g), 1-bromo-3,3-dimetilbutan-2-ona (1,1 ml), carbonato de potasio (2,1 g) y N,N-dimetilformamida (30 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa de hidrogenosulfato de potasio al 5 % y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,53 g, 15 %).

RMN de ^1H (300 MHz, CLOROFORMO- d) δ 1,04 (t, J = 7,4 Hz, 3 H), 1,31 (s, 9 H), 1,65 - 1,80 (m, 2 H), 2,39 (s, 3 H), 2,92 - 3,02 (m, 2 H), 4,01 (s, 2 H), 5,17 (s, 2 H), 7,31 - 7,36 (m, 2 H), 7,38 - 7,50 (m, 4 H), 7,59 - 7,65 (m, 1 H), 7,74 (dd, J = 7,7, 0,9 Hz, 1 H)

Ejemplo de referencia 66

4'-[[4-(2-hidroxi-3,3-dimetilbutil)-2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo

A una solución (10 ml) de 4'-[[4-(3,3-dimetil-2-oxobutil)-2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo (1,4 g) en metanol se añadió borohidruro de sodio (0,017 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después de la evaporación del disolvente a presión reducida, el residuo se extrajo con agua y acetato de etilo. La capa de acetato de etilo obtenida se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (1,2 g, 84 %).

RMN de ^1H (300 MHz, CLOROFORMO- d) δ 1,01 - 1,09 (m, 12 H), 1,65 - 1,77 (m, 2 H), 2,42 (s, 3 H), 2,93 - 3,04 (m, 2 H), 3,58 - 3,68 (m, 2 H), 3,94 - 4,18 (m, 3 H), 4,65 (d, J = 14,7 Hz, 1 H), 7,30 - 7,51 (m, 6 H), 7,58 - 7,67 (m, 1 H), 7,74 (dd, J = 7,7, 0,9 Hz, 1 H)

Ejemplo de referencia 67

4'-[[4-(2-metoxi-3,3-dimetilbutil)-2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo

Una mezcla de 4'-[[4-(2-hidroxi-3,3-dimetilbutil)-2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo (0,3 g), hidruro de sodio (0,03 g) y N,N-dimetilformamida (5 ml) se agitó a 0 °C durante 10 min, se añadió yoduro de metilo (0,046 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa de hidrogenosulfato de potasio al 5 % y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,22 g, 72 %).

RMN de ^1H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 0,98 - 1,10 (m, 12 H), 1,66 - 1,79 (m, 2 H), 2,42 - 2,48 (m, 3 H), 2,95 - 3,08 (m, 2 H), 3,12 (s, 3 H), 3,52 (dd, J = 9,9, 3,1 Hz, 1 H), 4,04 (s, 2 H), 4,21 (dd, J = 13,1, 3,1 Hz, 1 H), 4,48 (dd, J = 13,0, 10,0 Hz, 1 H), 7,33 - 7,49 (m, 6 H), 7,58 - 7,65 (m, 1 H), 7,74 (dd, J = 7,7, 0,9 Hz, 1 H)

Ejemplo de referencia 68

- 5 4'-[4-(2-[(terc-butil(dimetil)silil]oxi)-3,3-dimetilbutil]-2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo

10 A una mezcla de 4'-[4-(2-hidroxi-3,3-dimetilbutil)-2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo (0,9 g), 2,6-lutidina (0,32 ml) y tetrahidrofurano (20 ml) se añadió trifluorometanosulfonato de terc-butil(dimetil)sililo (0,64 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenosulfato de potasio y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,9 g, 81 %).

15 RMN de ^1H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ -0,78 (s, 3 H), -0,06 (s, 3 H), 0,78 (s, 9 H), 0,98 - 1,08 (m, 12 H), 1,62 - 1,78 (m, 2 H), 2,43 (s, 3 H), 2,90 - 3,10 (m, 2 H), 3,95 - 4,08 (m, 3 H), 4,20 - 4,28 (m, 1 H), 4,33 - 4,46 (m, 1 H), 7,33 - 7,52 (m, 6 H), 7,57 - 7,68 (m, 1 H), 7,75 (dd, J = 7,8, 0,8 Hz, 1 H)

Ejemplo de referencia 69

4'-[(2-metil-4-[(3-metiloxetan-3-il)metil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo

20 A una solución de 4'-[(2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo (1,5 g), (3-metiloxetan-3-il)metanol (0,6 g) y tributilfosfina (1,9 ml) en THF (80 ml) se añadió 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (1,9 g) con enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa de hidrogenosulfato de potasio al 5 % y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,03 g, 16 %).

25 RMN de ^1H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,06 (t, J = 7,4 Hz, 3 H), 1,40 (s, 3 H), 1,66 - 1,79 (m, 2 H), 2,42 (s, 3 H), 2,95 - 3,04 (m, 2 H), 4,01 (s, 2 H), 4,29 (d, J = 6,1 Hz, 2 H), 4,35 (s, 2 H), 4,81 (d, J = 6,4 Hz, 2 H), 7,31 - 7,51 (m, 6 H), 7,62 (t, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,74 (d, J = 8,0 Hz, 1 H)

30 Ejemplo de referencia 70

5-metil-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-amina

35 A una solución (40 ml) de 5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-amina (3 g) y tetrahidro-4H-piran-4-ona (3,7 g) en ácido acético se añadió cianoborohidruro de sodio (9,7 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo que se obtuvo se vertió en hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado, y la mezcla se extrajo con un disolvente mixto de acetato de etilo y alcohol isopropílico (3 : 1). El extracto obtenido se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,79 g, 14 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,31 - 1,48 (m, 2 H), 1,76 - 1,88 (m, 2 H), 1,96 - 2,21 (m, 2 H), 3,26 - 3,37 (m, 3 H), 3,37 - 3,53 (m, 1 H), 3,79 - 3,88 (m, 2 H), 5,38 - 6,41 (m, 1 H), 11,54 - 12,39 (m, 1 H)

40 Ejemplo de referencia 71

4'-[[2-metil-5-oxo-7-propil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo

45 Una mezcla de 2-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-3-oxohexanoato de etilo (0,87 g) y 5-metil-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-amina (0,3 g) se agitó a 250 °C durante 15 min bajo irradiación de microondas. La mezcla de reacción obtenida se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,37 g, 48 %).

RMN de ^1H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,05 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,62 - 1,80 (m, 4 H), 2,45 (s, 3 H), 2,92 - 3,10 (m, 4 H), 3,54 (t, J = 12,1 Hz, 2 H), 4,00 (s, 2 H), 4,07 - 4,17 (m, 2 H), 5,18 - 5,31 (m, 1 H), 7,32 - 7,52 (m, 6 H), 7,58 - 7,67 (m, 1 H), 7,75 (dd, J = 7,7, 0,9 Hz, 1 H)

50

Ejemplo de referencia 72

N-(2-metoxi-1-metiletil)-5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-amina

A una solución (40 ml) de 5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-amina (2,5 g) y 1-metoxipropan-2-ona (2,7 g) en ácido acético se añadió cianoborohidruro de sodio (8,1 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo que se obtuvo se vertió en hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado, y la mezcla se extrajo con un disolvente mixto de acetato de etilo y alcohol isopropílico (3 : 1). El extracto obtenido se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (1,4 g, 32 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,08 (d, J = 6,4 Hz, 3 H), 1,97 - 2,22 (m, 2 H), 3,11 - 3,39 (m, 6 H), 3,65 (s, 1 H), 5,14 - 6,14 (m, 1 H), 11,49 - 12,35 (m, 1 H).

Ejemplo de referencia 73

4'-[[4-(2-metoxi-1-metiletil)-2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo

Una mezcla de 2-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-3-oxohexanoato de etilo (1,84 g) y N-(2-metoxi-1-metiletil)-5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-amina (0,4 g) se agitó a 250 °C durante 15 min bajo irradiación de microondas. La mezcla de reacción obtenida se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,63 g, 52 %).

RMN de ^1H (300 MHz, CLOROFORMO- d) δ 1,04 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,55 (d, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,65 - 1,79 (m, 2 H), 2,43 (s, 3 H), 2,91 - 3,01 (m, 2 H), 3,31 (s, 3 H), 3,60 (dd, J = 10,1, 5,4 Hz, 1 H), 4,00 (s, 2 H), 4,33 (t, J = 9,9 Hz, 1 H), 5,44 (s, 1 H), 7,31 - 7,51 (m, 6 H), 7,56 - 7,66 (m, 1 H), 7,74 (dd, J = 7,7, 0,9 Hz, 1 H)

Ejemplo de referencia 74

N-ciclobutil-5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-amina

A una solución (30 ml) de 5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-amina (2,5 g) y ciclobutanona (2,1 g) en ácido acético se añadió cianoborohidruro de sodio (8,1 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo que se obtuvo se vertió en hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado, y la mezcla se extrajo con un disolvente mixto de acetato de etilo y alcohol isopropílico (3 : 1). El extracto obtenido se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (2,4 g, 61 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,46 - 1,68 (m, 2 H), 1,75 - 2,31 (m, 7 H), 3,83 - 4,00 (m, 1 H), 5,67 - 6,69 (m, 1 H), 11,57 - 12,40 (m, 1 H)

Ejemplo de referencia 75

4'-[[4-(2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo

Una mezcla de 2-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-3-oxohexanoato de etilo (1,8 g) y N-ciclobutil-5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-amina (0,4 g) se agitó a 250 °C durante 15 min bajo irradiación de microondas. La mezcla de reacción obtenida se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,63 g, 52 %).

RMN de ^1H (300 MHz, CLOROFORMO- d) δ 1,04 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,63 - 2,05 (m, 4 H), 2,22 - 2,34 (m, 2 H), 2,45 (s, 3 H), 2,92 - 3,02 (m, 2 H), 3,14 - 3,31 (m, 2 H), 3,99 (s, 2 H), 5,42 - 5,59 (m, 1 H), 7,32 - 7,52 (m, 6 H), 7,58 - 7,66 (m, 1 H), 7,68 - 7,77 (m, 1 H)

Ejemplo de referencia 76

4'-[[2-metil-5-oxo-4-(2-oxopropil)-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo

Una mezcla de 4'-[(2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo (3 g), hidruro de sodio (0,47 g) y N,N-dimetilformamida (15 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 10 min, se añadió 1-cloropropan-2-ona (0,75 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa de hidrogenosulfato de potasio al 5 % y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,49 g, 14 %).

RMN de ^1H (300 MHz, CLOROFORMO- d) δ 1,05 (t, J = 7,4 Hz, 3 H), 1,63 - 1,80 (m, 2 H), 2,31 (s, 3 H), 2,40 (s, 3 H), 2,94 - 3,04 (m, 2 H), 4,01 (s, 2 H), 5,02 (s, 2 H), 7,31 - 7,50 (m, 6 H), 7,57 - 7,66 (m, 1 H), 7,74 (d, J = 7,6 Hz, 1 H)

Ejemplo de referencia 77

4'-[[4-(2-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]propil)-2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo

- 5 Una mezcla de 4'-[[2-metil-5-oxo-4-(2-oxopropil)-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo (0,49 g), borohidruro de sodio (0,063 g) y metanol (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró, y el residuo se extrajo con acetato de etilo y una solución acuosa saturada de cloruro de amonio. La capa de acetato de etilo obtenida se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo que se obtuvo se disolvió en tetrahidrofurano (15 ml), y 2,6-lutidina (0,19 ml) y trifluorometanosulfonato de terc-butil(dimetil)sililo (0,38 ml) se
- 10 añadieron a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 3 h, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,52 g, 85 %).

- 15 RMN de ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ -0,78 (s, 3 H) - 0,06 (s, 3 H) 0,78 (s, 9 H) 0,99 - 1,11 (m, 3 H) 1,61 (s, 3 H) 1,63 - 1,81 (m, 2 H) 2,43 (s, 3 H) 2,90 - 3,09 (m, 2 H) 3,94 - 4,08 (m, 3 H) 4,20 - 4,30 (m, 1 H) 4,32 - 4,46 (m, 1 H) 7,35 - 7,51 (m, 6 H) 7,59 - 7,67 (m, 1 H) 7,75 (dd, J = 7,7, 0,9 Hz, 1 H)

Ejemplo de referencia 78

4'-[[4-(2-ciclohexil-2-hidroxi)etil)-2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo

- 20 A una mezcla de ciclohexanocarbaldehído (2,9 g), diyodometano (2,5 ml) y tetrahidrofurano (80 ml) se añadió metil-litio (solución de éter dietílico 2,1 M, 25 ml) a 0 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se extrajo con éter dietílico y una solución acuosa saturada de cloruro de amonio. La capa de éter dietílico se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo que se obtuvo se disolvió en N,N-dimetilformamida (30 ml), se añadieron 4'-[[2-metil-
- 25 5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo (4 g) y carbonato de potasio (2,9 g), y la mezcla se agitó a 80 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con hidrogenosulfato de potasio al 5 % y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El sólido precipitado se recogió por filtración para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,64 g, 12 %).

- 30 RMN de ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,05 (t, J = 7,4 Hz, 3 H), 1,16 - 1,31 (m, 4 H), 1,62 - 1,93 (m, 6 H), 2,42 (s, 3 H), 2,95 - 3,03 (m, 2 H), 3,47 (d, J = 5,7 Hz, 1 H), 3,95 - 4,08 (m, 2 H), 4,24 (dd, J = 13,9, 9,0 Hz, 1 H), 4,52 (dd, J = 13,8, 2,3 Hz, 1 H), 7,32 - 7,50 (m, 6 H), 7,59 - 7,66 (m, 1 H), 7,74 (dd, J = 7,7, 0,9 Hz, 1 H)

Ejemplo de referencia 79

- 35 4'-[[4-(2-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]-2-ciclohexiletil)-2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo

- A una solución (15 ml) de 4'-[[4-(2-ciclohexil-2-hidroxi)etil)-2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo (0,64 g) en tetrahidrofurano se añadieron 2,6-lutidina (0,22 ml) y trifluorometanosulfonato de terc-butil(dimetil)sililo (0,43 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante
- 40 3 h, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,52 g, 75 %).

RMN de ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ -0,48 (s, 3 H), -0,06 (s, 3 H), 0,74 (s, 9 H), 1,05 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,12 - 1,24 (m, 4 H), 1,62 - 1,92 (m, 8 H), 2,42 (s, 3 H), 2,92 - 3,09 (m, 2 H), 4,01 (s, 2 H), 4,08 - 4,22 (m, 3 H), 4,31 - 4,41 (m, 1 H), 7,33 - 7,51 (m, 6 H), 7,58 - 7,67 (m, 1 H), 7,71 - 7,78 (m, 1 H)

- 45 Ejemplo de referencia 80

4'-formil-3'-(trifluorometil)bifenil-2-carbonitrilo

- Una mezcla de 4-bromo-2-(trifluorometil)benzaldehído (9 g), ácido 2-ciano-fenilbórico (9,5 g), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (2,9 g), bromuro de tetrabutilamonio (1,15 g), solución acuosa de carbonato de sodio 2 M (30 ml) y tolueno (100 ml) se agitó a 100 °C durante una noche en una atmósfera de argón.
- 50 La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (3,2 g, 32 %).

RMN de ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,54 - 7,63 (m, 2 H), 7,69 - 7,80 (m, 1 H), 7,81 - 7,89 (m, 1 H), 7,89 -

7,97 (m, 2 H), 8,27 (d, J = 7,9 Hz, 1 H), 10,46 (s, 1 H)

Ejemplo de referencia 81

4'-(hidroximetil)-3'-(trifluorometil)bifenil-2-carbonitrilo

5 A una solución (50 ml) de 4'-formil-3'-(trifluorometil)bifenil-2-carbonitrilo (3,2 g) en metanol se añadió borohidruro de sodio (0,66 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después de la evaporación del disolvente a presión reducida, el residuo se extrajo con agua y acetato de etilo. La capa de acetato de etilo obtenida se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (3,1 g, 95 %).

10 RMN de ^1H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 4,97 (s, 2 H), 7,46 - 7,56 (m, 2 H), 7,65 - 7,73 (m, 1 H), 7,77 - 7,84 (m, 3 H), 7,87 - 7,93 (m, 1 H)

Ejemplo de referencia 82

2-[[2'-ciano-3-(trifluorometil)bifenil-4-il]metil]-3-oxohexanoato de etilo

15 Una mezcla de 4'-(hidroximetil)-3'-(trifluorometil)bifenil-2-carbonitrilo (3,1 g), tetrabromuro de carbono (4,2 g), trifenilfosfina (3,4 g) y acetonitrilo (200 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, y se filtró a través de una columna de gel de sílice. El filtrado se concentró y el residuo obtenido se disolvió en tetrahidrofurano (30 ml), y la mezcla se añadió a una mezcla de 3-oxohexanoato de etilo (3,7 g), hidruro de sodio (0,6 g) y tetrahidrofurano (70 ml) se agitó a 0 °C durante 30 min por adelantado. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, se añadió ácido clorhídrico 1 N (50 ml), y el disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se extrajo con acetato de etilo, y la capa de acetato de etilo obtenida se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como un aceite de color amarillo pálido (1,1 g, 24 %).

20 RMN de ^1H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 0,89 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,23 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,53 - 1,65 (m, 2 H), 2,35 - 2,47 (m, 1 H), 2,52 - 2,65 (m, 1 H), 3,34 - 3,50 (m, 2 H), 3,87 (dd, J = 7,7, 6,6 Hz, 1 H), 4,12 - 4,23 (m, 2 H), 7,43 - 7,54 (m, 3 H), 7,63 - 7,72 (m, 2 H), 7,75 - 7,82 (m, 2 H)

Ejemplo de referencia 83

5-metil-N-(1-metilpropil)-4H-1,2,4-triazol-3-amina

30 A una solución (50 ml) de 5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-amina (5 g) y butan-2-ona (5,5 g) en ácido acético se añadió cianoborohidruro de sodio (16 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo que se obtuvo se vertió en hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado, y la mezcla se extrajo con un disolvente mixto de acetato de etilo y alcohol isopropílico (3 : 1). El extracto obtenido se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (4,8 g, 61 %).

35 RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,84 (t, J = 7,4 Hz, 3 H), 1,06 (d, J = 6,4 Hz, 3 H), 1,29 - 1,58 (m, 2 H), 2,07 (s, 3 H), 3,28 - 3,45 (m, 1 H), 5,81 (s a, 1 H), 11,70 (s a, 1 H)

Ejemplo de referencia 84

5-(metoximetil)-4H-1,2,4-triazol-3-amina

40 Una mezcla de ácido metoxiacético (15 g), sulfato de aminoguanidina (21 g) y 1,2,4-triclorobenceno (20 ml) se agitó a 200 °C durante 24 h. La mezcla de reacción se vertió en hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado, y la mezcla se extrajo con n-butanol. La capa de n-butanol obtenida se concentró, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (15 g, 75 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3,24 (s, 3 H), 4,16 (s, 2 H), 5,81 (s a, 2 H), 11,95 (s a, 1 H)

45 Ejemplo de referencia 85

5-(metoximetil)-N-(1-metilpropil)-4H-1,2,4-triazol-3-amina

50 A una solución (5 ml) de 5-(metoximetil)-4H-1,2,4-triazol-3-amina (0,3 g) y butan-2-ona (0,25 ml) en ácido acético se añadió cianoborohidruro de sodio (0,6 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo que se obtuvo se vertió en hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado, y la mezcla se extrajo con un disolvente mixto de acetato de etilo y

alcohol isopropílico (3 : 1). El extracto obtenido se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,2 g, 45 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,85 (t, J = 7,4 Hz, 3 H), 1,08 (d, J = 6,6 Hz, 3 H), 1,34 - 1,57 (m, 2 H), 3,25 (s, 3 H), 3,34 - 3,46 (m, 1 H), 4,14 (s, 2 H), 5,21 - 6,29 (m, 1 H), 11,74 - 12,79 (m, 1 H)

5 Ejemplo de referencia 86

4'-[[2-(metoximetil)-4-(1-metilpropil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo

Una mezcla de 2-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-3-oxohexanoato de etilo (0,75 g) y 5-(metoximetil)-N-(1-metilpropil)-4H-1,2,4-triazol-3-amina (0,2 g) se agitó a 250 °C durante 15 min bajo irradiación de microondas. La mezcla de reacción obtenida se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,2 g, 41 %).

RMN de ^1H (300 MHz, CLOROFORMO- d) δ 0,86 (t, J = 7,44 Hz, 3 H) 1,03 (t, J = 7,35 Hz, 3 H) 1,55 - 1,63 (m, 3 H) 1,65 - 1,78 (m, 2 H) 1,89 - 2,03 (m, 1 H) 2,18 - 2,33 (m, 1 H) 2,95 - 3,05 (m, 2 H) 3,50 (s, 3 H) 4,02 (s, 2 H) 4,56 (s, 2 H) 5,09 - 5,20 (m, 1 H) 7,31 - 7,51 (m, 6 H) 7,58 - 7,66 (m, 1 H) 7,74 (d, J = 7,54 Hz, 1 H)

15 Ejemplo de referencia 87

4'-[[2-metil-5-oxo-7-propil-4-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo

Una mezcla de 4'-[(2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo (0,91 g), 3-bromo-1,1,1-trifluoropropan-2-ol (1,2 ml), carbonato de cesio (3,8 g) y N,N-dimetilacetamida (20 ml) se agitó a 100 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa de hidrogenosulfato de potasio al 5 % y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,76 g, 65 %).

RMN de ^1H (300 MHz, CLOROFORMO- d) δ 1,06 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,66 - 1,81 (m, 2 H), 2,44 (s, 3 H), 2,97 - 3,07 (m, 2 H), 4,01 (s, 2 H), 4,36 - 4,46 (m, 1 H), 4,49 - 4,59 (m, 1 H), 4,62 - 4,73 (m, 1 H), 4,82 (d, J = 6,8 Hz, 1 H), 7,31 - 7,52 (m, 6 H), 7,56 - 7,68 (m, 1 H), 7,74 (dd, J = 7,7, 0,9 Hz, 1 H)

Ejemplo de referencia 88

3'-fluoro-4'-[[2-metil-5-oxo-7-propil-4-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo

Una mezcla de 2-[(2'-ciano-3-fluorobifenil-4-il)metil]-3-oxohexanoato de etilo (1 g) y 5-metil-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-amina (0,25 g) se agitó a 250 °C durante 15 min bajo irradiación de microondas. La mezcla de reacción obtenida se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,43 g, 65 %).

RMN de ^1H (300 MHz, CLOROFORMO- d) δ 1,05 (t, J = 7,3 Hz, 3 H) 1,58 - 1,77 (m, 4 H) 2,44 (s, 3 H) 2,93 - 3,10 (m, 4 H) 3,56 (t, J = 11,9 Hz, 2 H) 4,00 (s, 2 H) 4,06 - 4,19 (m, 2 H) 5,17 - 5,31 (m, 1 H) 7,20 - 7,28 (m, 2 H) 7,32 - 7,51 (m, 3 H) 7,60 - 7,69 (m, 1 H) 7,72 - 7,81 (m, 1 H)

Ejemplo de referencia 89

N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-amina

A una solución (70 ml) de 1H-1,2,4-triazol-3-amina (3,7 g) y tetrahydro-4H-piran-4-ona (5,2 g) en ácido acético se añadió cianoborohidruro de sodio (14 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo que se obtuvo se vertió en hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado, y la mezcla se extrajo con un disolvente mixto de acetato de etilo y alcohol isopropílico (3 : 1). El extracto obtenido se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,92 g, 10 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,32 - 1,51 (m, 2 H) 1,76 - 1,91 (m, 2 H) 3,27 - 3,55 (m, 4 H) 3,78 - 3,91 (m, 2 H) 5,57 - 6,60 (m, 1 H) 7,28 - 8,11 (m, 1 H) 11,97 - 12,91 (m, 1 H)

Ejemplo de referencia 90

4'-[[5-oxo-7-propil-4-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo

Una mezcla de 2-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-3-oxohexanoato de etilo (1 g) y N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-4H-1,2,4-

triazol-3-amina (0,25 g) se agitó a 250 °C durante 15 min bajo irradiación de microondas. La mezcla de reacción obtenida se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,3 g, 44 %).

- 5 RMN de ^1H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,07 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,61 - 1,78 (m, 4 H), 2,92 - 3,08 (m, 4 H), 3,48 - 3,60 (m, 2 H), 4,02 (s, 2 H), 4,08 - 4,16 (m, 2 H), 5,24 - 5,36 (m, 1 H), 7,35 - 7,51 (m, 6 H), 7,59 - 7,67 (m, 1 H), 7,75 (dd, J = 7,7, 0,9 Hz, 1 H), 7,93 (s, 1 H)

Ejemplo de referencia 91

N-(2-metoxiciclohexil)-5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-amina

- 10 A una solución (50 ml) de 5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-amina (2,5 g) y 2-metoxiciclohexanona (3,9 g) en ácido acético se añadió cianoborohidruro de sodio (8,1 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo que se obtuvo se vertió en hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado, y la mezcla se extrajo con un disolvente mixto de acetato de etilo y alcohol isopropílico (3 : 1). El extracto obtenido se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (2,8 g, 51 %).

- 15 RMN de ^1H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,30 - 2,03 (m, 9 H) 2,30 (s, 3 H) 3,34 (s, 3 H) 3,44 - 3,51 (m, 1 H) 3,56 - 3,67 (m, 1 H) 4,74 (d, J = 8,0 Hz, 1 H)

Ejemplo de referencia 92

4'-[[4-(2-metoxiciclohexil)-2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo

- 20 Una mezcla de 2-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-3-oxohexanoato de etilo (0,83 g) y N-(2-metoxiciclohexil)-5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-amina (0,25 g) se agitó a 250 °C durante 15 min bajo irradiación de microondas. La mezcla de reacción obtenida se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,27 g, 46 %).

- 25 RMN de ^1H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,04 (t, J = 7,4 Hz, 3 H) 1,32 - 2,14 (m, 9 H) 2,41 - 2,47 (m, 3 H) 2,95 - 3,04 (m, 2 H) 3,17 (s, 3 H) 3,38 - 3,52 (m, 1 H) 3,73 (s, 1 H) 3,91 - 4,09 (m, 2 H) 4,85 - 4,94 (m, 1 H) 7,33 - 7,50 (m, 6 H) 7,55 - 7,66 (m, 1 H) 7,74 (dd, J = 7,7, 0,9 Hz, 1 H)

Ejemplo de referencia 93

4'-[[4-(2-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]-1-metilpropil)-2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo

- 30 A una solución (50 ml) de 5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-amina (1,8 g) y 3-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]butan-2-ona (4,4 g) en ácido acético se añadió cianoborohidruro de sodio (5,8 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo que se obtuvo se vertió en hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado, y la mezcla se extrajo con un disolvente mixto de acetato de etilo y alcohol isopropílico (3 : 1). El extracto se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. Una mezcla del residuo obtenido y 2-[(2'-ciano-3-(trifluorometil)bifenil-4-il)metil]-3-oxohexanoato de etilo (2,3 g) se agitó a 250 °C durante 15 min bajo irradiación de microondas. La mezcla de reacción obtenida se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,27 g, 14 %).

- 40 RMN de ^1H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 0,10 (s, 3 H), 0,12 (s, 3 H), 0,85 - 1,08 (m, 15 H), 1,54 - 1,76 (m, 5 H), 2,36 - 2,47 (m, 4 H), 2,91 - 3,00 (m, 2 H), 4,01 (s, 2 H), 4,64 - 4,77 (m, 1 H), 7,30 - 7,54 (m, 6 H), 7,59 - 7,67 (m, 1 H), 7,72 - 7,78 (m, 1 H)

Ejemplo de referencia 94

3'-fluoro-4'-[[4-(2-metoxi-1-metiletil)-2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo

- 45 Una mezcla de 2-[(2'-ciano-3-fluorobifenil-4-il)metil]-3-oxohexanoato de etilo (1 g) y N-(2-metoxi-1-metiletil)-5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-amina (0,25 g) se agitó a 250 °C durante 20 min bajo irradiación de microondas. La mezcla de reacción obtenida se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,28 g, 40 %).

- 50 RMN de ^1H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,04 (t, J = 7,3 Hz, 3 H) 1,52 - 1,60 (m, 5 H) 1,62 - 1,75 (m, 2 H) 2,43 (s, 3 H) 2,91 - 3,01 (m, 2 H) 3,31 (s, 3 H) 3,59 (dd, J = 10,1, 5,2 Hz, 1 H) 4,01 (s, 1 H) 4,34 (t, J = 9,8 Hz, 1 H) 5,36 - 5,51 (m, 1 H) 7,20 - 7,34 (m, 4 H) 7,40 - 7,49 (m, 2 H) 7,60 - 7,67 (m, 1 H) 7,72 - 7,77 (m, 1 H)

Ejemplo de referencia 95

5-metil-N-(tetrahidro-2H-tiopiran-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-amina

A una solución (50 ml) de 5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-amina (2,5 g) y tetrahidro-4H-tiopiran-4-ona (3,6 g) en ácido acético se añadió cianoborohidruro de sodio (8,1 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo que se obtuvo se vertió en hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado, y la mezcla se extrajo con un disolvente mixto de acetato de etilo y alcohol isopropílico (3 : 1). El extracto obtenido se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (2,4 g, 48 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,44 - 1,59 (m, 2 H), 1,98 - 2,21 (m, 5 H), 2,54 - 2,67 (m, 4 H), 3,21 - 3,34 (m, 1 H), 5,44 - 6,42 (m, 1 H), 11,53 - 12,35 (m, 1 H)

Ejemplo de referencia 96

3'-fluoro-4'-[[2-metil-5-oxo-7-propil-4-(tetrahidro-2H-tiopiran-4-il)-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo

Una mezcla de 2-[(2'-ciano-3-fluorobifenil-4-il)metil]-3-oxohexanoato de etilo (1,5 g) y 5-metil-N-(tetrahidro-2H-tiopiran-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-amina (0,4 g) se agitó a 250 °C durante 20 min bajo irradiación de microondas. La mezcla de reacción obtenida se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,54 g, 27 %).

RMN de ^1H (300 MHz, CLOROFORMO- d) δ 1,05 (t, J = 7,4 Hz, 3 H), 1,63 - 1,77 (m, 2 H), 1,98 - 2,07 (m, 2 H), 2,44 (s, 3 H), 2,66 - 2,80 (m, 2 H), 2,84 - 3,13 (m, 6 H), 3,99 (s, 2 H), 4,88 - 5,06 (m, 1 H), 7,20 - 7,30 (m, 2 H), 7,35 (t, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,41 - 7,51 (m, 2 H), 7,60 - 7,67 (m, 1 H), 7,75 (d, J = 7,9 Hz, 1 H)

Ejemplo de referencia 97

3'-fluoro-4'-[[5-oxo-7-propil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo

Una mezcla de 2-[(2'-ciano-3-fluorobifenil-4-il)metil]-3-oxohexanoato de etilo (1,1 g) y N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-amina (0,25 g) se agitó a 250 °C durante 20 min bajo irradiación de microondas. La mezcla de reacción obtenida se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,57 g, 81 %).

RMN de ^1H (300 MHz, CLOROFORMO- d) δ 1,07 (t, J = 7,4 Hz, 3 H), 1,62 - 1,79 (m, 4 H), 2,90 - 3,10 (m, 4 H), 3,55 (td, J = 12,0, 1,8 Hz, 2 H), 4,03 (s, 2 H), 4,08 - 4,17 (m, 2 H), 5,30 (tt, J = 12,2, 4,1 Hz, 1 H), 7,23 - 7,28 (m, 2 H), 7,36 - 7,51 (m, 3 H), 7,63 (dd, J = 7,5, 1,1 Hz, 1 H), 7,75 (d, J = 0,9 Hz, 1 H), 7,93 (s, 1 H)

Ejemplo de referencia 98

2-[(trans-4-{6-[(2'-ciano-3-fluorobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclohexil)oxil]propanoato de terc-butilo

A una mezcla de 3'-fluoro-4'-[[4-(trans-4-hidroxyciclohexil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo (233 g), 2-bromopropanoato de terc-butilo (301 g), tolueno (1,7 l) y 50 % de hidróxido de sodio (1,7 l) se añadió hidrogenosulfato de tetrabutilamonio (16,3 g), y la mezcla se agitó con la temperatura interna mantenida por debajo de 30 °C durante 16 h. Se añadió agua (1 l) lentamente con enfriamiento con hielo, y las fases se separaron. La capa acuosa se extrajo con tetrahidrofurano (1,0 l). Los extractos combinados se lavaron, de manera sucesiva, con ácido clorhídrico 3 M (1 l) y salmuera (1 l), se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como un sólido de color amarillo pálido amorfo (283 g, 96 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,95 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,20 - 1,47 (m, 14 H), 1,56 - 1,75 (m, 4 H), 1,99 - 2,17 (m, 2 H), 2,46 - 2,64 (m, 2 H), 2,92 - 3,02 (m, 2 H), 3,27 - 3,39 (m, 1 H), 3,95 - 4,08 (m, 3 H), 4,81 - 4,95 (m, 1 H), 7,11 - 7,67 (m, 5 H), 7,75 - 7,84 (m, 1 H), 7,96 (d, J = 7,7 Hz, 1 H), 8,20 (s, 1 H)

Ejemplo de referencia 99

4'-({4-[(2R,4r,6S)-2,6-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]-2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}-3'-fluorobifenil-2-carbonitrilo

Una mezcla de 2-[(2'-ciano-3-fluorobifenil-4-il)metil]-3-oxohexanoato de etilo (2,1 g) y N-[(2R,6S)-2,6-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-amina (0,6 g) se agitó a 250 °C durante 30 min bajo irradiación de microondas. La mezcla de reacción obtenida se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,33 g, 23 %).

RMN de ^1H (300 MHz, CLOROFORMO- d) δ 1,05 (t, $J = 7,3$ Hz, 3 H), 1,26 (s, 3 H), 1,28 (s, 3 H), 1,63 - 1,76 (m, 4 H), 2,44 (s, 3 H), 2,58 (c, $J = 12,4$ Hz, 2 H), 2,95 - 3,03 (m, 2 H), 3,56 - 3,70 (m, 2 H), 4,00 (s, 2 H), 5,16 - 5,36 (m, 1 H), 7,20 - 7,30 (m, 2 H), 7,35 (t, $J = 7,8$ Hz, 1 H), 7,41 - 7,52 (m, 2 H), 7,60 - 7,67 (m, 1 H), 7,71 - 7,79 (m, 1 H)

Ejemplo de referencia 100

- 5 4'-([4-[(2R,4s,6S)-2,6-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il]-2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil)-3'-fluorobifenil-2-carbonitrilo

Una mezcla de 2-[(2'-ciano-3-fluorobifenil-4-il)metil]-3-oxohexanoato de etilo (2,1 g) y N-[(2R, 6S)-2,6-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il]-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-amina (0,6 g) se agitó a 250 °C durante 30 min bajo irradiación de microondas. La mezcla de reacción obtenida se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,052 g, 4 %).

RMN de ^1H (300 MHz, CLOROFORMO- d) δ 1,04 (t, $J = 7,4$ Hz, 3 H), 1,23 (s, 3 H), 1,25 (s, 3 H), 1,63 - 1,76 (m, 4 H), 2,43 (s, 3 H), 2,47 - 2,58 (m, 2 H), 2,93 - 3,01 (m, 2 H), 4,01 (s, 2 H), 4,19 - 4,32 (m, 2 H), 5,33 - 5,47 (m, 1 H), 7,21 - 7,27 (m, 2 H), 7,34 (t, $J = 7,7$ Hz, 1 H), 7,40 - 7,50 (m, 2 H), 7,59 - 7,68 (m, 1 H), 7,73 - 7,79 (m, 1 H)

Ejemplo de referencia 101

- 15 N-(tetrahydro-2H-piran-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-amina

Una mezcla de tetrahydro-2H-piran-3-ol (2,7 g), dicromato de piridinio (15 g), tamices moleculares de 4 Å (15 g) y tetrahydrofurano (200 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La solución de reacción se diluyó con éter dietílico (200 ml), el material no soluble se retiró por filtración a través de gel de sílice, y el filtrado se concentró. El residuo que se obtuvo se disolvió en ácido acético (20 ml), se añadieron 1H-1,2,4-triazol-3-amina (1,1 g) y cianoborohidruro de sodio (4,2 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo que se obtuvo se vertió en hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado, y la mezcla se extrajo con un disolvente mixto de acetato de etilo y alcohol isopropílico (3 : 1). El extracto obtenido se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,19 g, 9 %).

- 25 RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,33 - 1,57 (m, 2 H), 1,61 - 1,74 (m, 1 H), 1,88 - 2,02 (m, 1 H), 2,95 - 3,14 (m, 1 H), 3,32 (s, 1 H), 3,35 - 3,49 (m, 1 H), 3,64 - 3,75 (m, 1 H), 3,77 - 3,91 (m, 1 H), 5,37 - 6,61 (m, 1 H), 7,21 - 8,18 (m, 1 H), 11,88 - 12,86 (m, 1 H)

Ejemplo de referencia 102

- 30 3'-fluoro-4'-[[5-oxo-7-propil-4-(tetrahydro-2H-piran-3-il)-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo

Una mezcla de 2-[(2'-ciano-3-fluorobifenil-4-il)metil]-3-oxohexanoato de etilo (0,42 g) y N-(tetrahydro-2H-piran-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-amina (0,1 g) se agitó a 250 °C durante 20 min bajo irradiación de microondas. La mezcla de reacción obtenida se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,17 g, 60 %).

- 35 RMN de ^1H (300 MHz, CLOROFORMO- d) δ 1,06 (t, $J = 7,3$ Hz, 3 H), 1,64 - 1,97 (m, 5 H), 2,75 - 2,93 (m, 1 H), 2,99 - 3,08 (m, 2 H), 3,47 - 3,56 (m, 1 H), 3,85 - 4,04 (m, 4 H), 4,45 (t, $J = 10,6$ Hz, 1 H), 5,17 - 5,30 (m, 1 H), 7,23 - 7,29 (m, 2 H), 7,34 - 7,50 (m, 3 H), 7,60 - 7,69 (m, 1 H), 7,72 - 7,78 (m, 1 H), 7,91 (s, 1 H)

Ejemplo de referencia 103

N-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il)-5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-amina

- 40 Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (32,4 g) de manera gradual a una solución (150 ml) de 5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-amina (10,0 g) y monoetilen-cetal de 1,4-ciclohexanodiona (19,1 g) en ácido acético. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo que se obtuvo se vertió en hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado, y la mezcla se extrajo 3 veces con un disolvente mixto de acetato de etilo y alcohol isopropílico (3 : 1). El extracto obtenido se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se solidificó con éter diisopropílico, y el sólido se recogió por filtración, y se secó para dar el compuesto del título (15,6 g).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,37 - 1,57 (m, 4 H), 1,59 - 1,73 (m, 2 H), 1,74 - 1,90 (m, 2 H), 2,06 (s, 3 H), 3,84 (s, 4 H), 6,03 (s a, 1 H), 11,88 (s a, 1 H)

Ejemplo de referencia 104

4'-[[4-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il)-2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]-3'-fluorobifenil-2-carbonitrilo

- 5 Una mezcla de 2-[(2'-ciano-3-fluorobifenil-4-il)metil]-3-oxohexanoato de etilo (1,5 g) y N-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il)-5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-amina (0,5 g) se agitó a 250 °C durante 20 min bajo irradiación de microondas. La mezcla de reacción obtenida se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,32 g, 28 %).

10 RMN de ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,06 (t, J = 7,4 Hz, 3 H), 1,64 - 1,97 (m, 5 H), 2,74 - 2,94 (m, 1 H), 2,96 - 3,07 (m, 2 H), 3,51 (td, J = 11,5, 2,8 Hz, 1 H), 3,84 - 4,03 (m, 6 H), 3,84 - 4,03 (m, 4 H), 4,45 (t, J = 10,6 Hz, 1 H), 5,15 - 5,31 (m, 1 H), 7,34 - 7,53 (m, 6 H), 7,58 - 7,68 (m, 1 H), 7,75 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,91 (s, 1 H)

Ejemplo de referencia 105

4'-[[5-oxo-7-propil-4-(tetrahydro-2H-piran-3-il)-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo

- 15 Una mezcla de 2-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-3-oxohexanoato de etilo (0,37 g) y N-(tetrahydro-2H-piran-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-amina (0,088 g) se agitó a 250 °C durante 20 min bajo irradiación de microondas. La mezcla de reacción obtenida se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,15 g, 63 %).

20 RMN de ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,06 (t, J = 7,4 Hz, 3 H), 1,64 - 1,97 (m, J = 15,4, 7,6, 7,4, 7,4 Hz, 5 H), 2,74 - 2,94 (m, 1 H), 2,96 - 3,07 (m, 2 H), 3,51 (td, J = 11,5, 2,8 Hz, 1 H), 3,84 - 4,03 (m, 6 H), 3,84 - 4,03 (m, 4 H), 4,45 (t, J = 10,6 Hz, 1 H), 5,15 - 5,31 (m, 1 H), 7,34 - 7,53 (m, 6 H), 7,58 - 7,68 (m, 1 H), 7,75 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,91 (s, 1 H)

Ejemplo de referencia 106

4'-[[5-oxo-7-butil-4-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo

- 25 Una mezcla de 2-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-3-oxoheptanoato de metilo (1,3 g) y N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-amina (0,3 g) se agitó a 250 °C durante 15 min bajo irradiación de microondas. La mezcla de reacción obtenida se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,52 g, 62 %).

30 RMN de ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 0,96 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,41 - 1,54 (m, 2 H), 1,59 - 1,73 (m, 4 H), 2,91 - 3,10 (m, 4 H), 3,54 (t, J = 11,0 Hz, 2 H), 4,02 (s, 2 H), 4,07 - 4,17 (m, 2 H), 5,21 - 5,40 (m, 1 H), 7,34 - 7,51 (m, 6 H), 7,58 - 7,68 (m, 1 H), 7,75 (d, J = 6,8 Hz, 1 H), 7,93 (s, 1 H)

Ejemplo de referencia 107

3'-fluoro-4'-[[4-[trans-4-(2-hidroxi-1,2-dimetilpropoxi)ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo (tiempo de retención: corto)

- 35 2-[(trans-4-{6-[(2'-ciano-3-fluorobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclohexil)oxi]propanoato de terc-butilo (548 g) se disolvió en tetrahydrofurano (2,7 l), y se añadió bromuro de metilmagnesio (solución de tetrahydrofurano 1,0 M, 3,5 l) con la temperatura interna mantenida por debajo de 10 °C. La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 1 h, y se repartió entre una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (600 ml), agua (600 ml) y acetato de etilo (500 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (1 l). Los extractos combinados se lavaron con salmuera saturada (1 l), se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como un racemato (428 g, 84 %).

40 El racemato (500 g) que se obtuvo mediante el método que se ha mencionado en lo que antecede se resolvió usando una columna quiral para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (199 g, 99 % de ee, 40 %).

45 RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,90 - 1,11 (m, 12 H), 1,16 - 1,39 (m, 2 H), 1,54 - 1,75 (m, 4 H), 1,94 - 2,14 (m, 2 H), 2,47 - 2,68 (m, 2 H), 2,91 - 3,02 (m, 2 H), 3,24 (c, J = 6,0 Hz, 1 H), 3,30 - 3,44 (m, 1 H), 3,97 (s, 2 H), 4,06 (s, 1 H), 4,80 - 4,97 (m, 1 H), 7,26 - 7,39 (m, 2 H), 7,41 - 7,50 (m, 1 H), 7,54 - 7,67 (m, 2 H), 7,75 - 7,83 (m, 1 H), 7,95 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 8,20 (s, 1 H)

análisis de exceso enantiomérico

columna: CHIRALPAK IA 4,6 mm ID × 250 mmI

50 fase móvil: n-Hex/IPA = 90/10 (v/v)

caudal: 1,0 ml/min

temperatura: 40 °C

detección: UV a 254 nm

concentración: 1 mg/ml (n-Hex/IPA = 90/10)

5 volumen de inyección: 0,01 ml

tiempo de retención: 19,5 min

Ejemplo de referencia 108

4'-({4-[(2R,4r,6S)-2,6-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

10 Una mezcla de 2-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-3-oxohexanoato de etilo (2,5 g) y N-[(2R,6S)-2,6-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il]-1H-1,2,4-triazol-5-amina (0,7 g) se agitó a 250 °C durante 20 min bajo irradiación de microondas. La mezcla de reacción obtenida se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,53 g, 31 %).

15 RMN de ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,06 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,27 (t, J = 7,2 Hz, 6 H), 1,65 - 1,78 (m, 4 H), 2,46 - 2,64 (m, 2 H), 2,97 - 3,10 (m, 2 H), 3,56 - 3,72 (m, 2 H), 4,02 (s, 2 H), 5,24 - 5,39 (m, 1 H), 7,32 - 7,53 (m, 6 H), 7,59 - 7,67 (m, 1 H), 7,75 (dd, J = 7,6, 0,8 Hz, 1 H), 7,93 (s, 1 H)

Ejemplo de referencia 109

4'-({4-[(2R,4s,6S)-2,6-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

20 Una mezcla de 2-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-3-oxohexanoato de etilo (2,5 g) y N-[(2R,6S)-2,6-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il]-1H-1,2,4-triazol-5-amina (0,7 g) se agitó a 250 °C durante 20 min bajo irradiación de microondas. La mezcla de reacción obtenida se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,098 g, 6 %).

25 RMN de ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,06 (t, J = 7,4 Hz, 3 H), 1,24 (d, J = 6,0 Hz, 6 H), 1,64 - 1,80 (m, 4 H), 2,47 - 2,64 (m, 2 H), 2,97 - 3,07 (m, 2 H), 4,03 (s, 2 H), 4,20 - 4,34 (m, 2 H), 5,40 - 5,53 (m, 1 H), 7,33 - 7,53 (m, 6 H), 7,58 - 7,68 (m, 1 H), 7,75 (dd, J = 7,7, 0,9 Hz, 1 H), 7,92 (s, 1 H)

Ejemplo de referencia 110

4'-[[5-oxo-7-propil-4-(tetrahydrofuran-3-il)-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo

30 Una mezcla de tetrahydrofuran-3-ol (5 g), dicromato de piridinio (32 g), tamices moleculares de 4 Å (32 g) y tetrahydrofurano (400 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La solución de reacción se diluyó con éter dietílico (400 ml), el material no soluble se retiró por filtración a través de gel de sílice, y el filtrado se concentró. El residuo que se obtuvo se disolvió en ácido acético (30 ml), se añadieron 1H-1,2,4-triazol-3-amina (2,4 g) y cianoborohidruro de sodio (9 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo que se obtuvo se vertió en hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado, y la mezcla se extrajo con un disolvente mixto de acetato de etilo y alcohol isopropílico (3 : 1). El extracto obtenido se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. Una mezcla del residuo obtenido y 2-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-3-oxohexanoato de etilo (1,8 g) se agitó a 250 °C durante 20 min bajo irradiación de microondas. La mezcla de reacción obtenida se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,18 g, 1 %).

40 RMN de ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,07 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,65 - 1,80 (m, 2 H), 2,22 - 2,41 (m, 1 H), 2,51 - 2,68 (m, 1 H), 2,98 - 3,09 (m, 2 H), 3,89 - 4,13 (m, 5 H), 4,29 - 4,45 (m, 1 H), 5,77 - 5,91 (m, 1 H), 7,34 - 7,51 (m, 6 H), 7,59 - 7,67 (m, 1 H), 7,71 - 7,79 (m, 1 H), 7,95 (s, 1 H)

Ejemplo de referencia 111

45 N-(2-metiltetrahydro-2H-piran-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-amina

Una mezcla de 2-metiltetrahydro-2H-piran-4-ol (3,5 g), dicromato de piridinio (34 g), tamices moleculares de 4 Å (20 g) y tetrahydrofurano (300 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La solución de reacción se diluyó con éter dietílico (300 ml), el material no soluble se retiró por filtración a través de gel de sílice, y el filtrado se concentró. El residuo que se obtuvo se disolvió en ácido acético (30 ml), se añadieron 1H-1,2,4-triazol-3-amina (1,7 g) y

cianoborohidruro de sodio (8,5 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo que se obtuvo se vertió en hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado, y la mezcla se extrajo con un disolvente mixto de acetato de etilo y alcohol isopropílico (3 : 1). El extracto obtenido se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (2 g, 54 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,99 - 1,15 (m, 3 H), 1,21 - 1,94 (m, 3 H), 3,28 - 3,90 (m, 4 H), 6,39 - 6,80 (m, 1 H), 7,21 - 8,09 (m, 1 H), 11,83 - 12,88 (m, 1 H)

Ejemplo de referencia 112

4'-[[4-(2-metiltetrahydro-2H-piran-4-il)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo

Una mezcla de 2-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-3-oxohexanoato de etilo (1,2 g) y N-(2-metiltetrahydro-2H-piran-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-amina (0,3 g) se agitó a 250 °C durante 20 min bajo irradiación de microondas. La mezcla de reacción obtenida se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,43 g, 56 %).

RMN de ^1H (300 MHz, CLOROFORMO- d) δ 1,06 (t, J = 7,3 Hz, 3 H) 1,21 - 1,83 (m, 9 H) 2,52 - 3,19 (m, 4 H) 3,53 - 4,45 (m, 4 H) 5,23 - 5,65 (m, 1 H) 7,34 - 7,53 (m, 6 H) 7,59 - 7,67 (m, 1 H) 7,75 (d, J = 7,7 Hz, 1 H) 7,93 (s, 1 H)

Ejemplo de referencia 113

4'-[[7-butil-4-(2-metiltetrahydro-2H-piran-4-il)-5-oxo-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo

Una mezcla de 2-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-3-oxoheptanoato de metilo (1,2 g) y N-(2-metiltetrahydro-2H-piran-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-amina (0,3 g) se agitó a 250 °C durante 20 min bajo irradiación de microondas. La mezcla de reacción obtenida se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como una mezcla de 4 tipos de isómeros (0,49 g, 62 %).

RMN de ^1H (300 MHz, CLOROFORMO- d) δ 0,95 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,23 - 1,29, 1,38 - 1,42 (m, 3 H combinados), 1,42 - 1,78 (m, 6 H), 2,55 - 2,71, 2,78 - 3,19 (m, 4 H combinados), 3,54 - 3,70, 3,84 - 3,91 (m, 2 H combinados), 4,02 (s, 2 H), 4,08 - 4,17, 4,33 - 4,45 (m, 1 H combinados), 5,23 - 5,40, 5,51 - 5,66 (m, 1 H combinados), 7,34 - 7,53 (m, 6 H), 7,59 - 7,67 (m, 1 H), 7,75 (dd, J = 7,7, 0,9 Hz, 1 H), 7,94 (s, 1 H)

La mezcla de isómeros obtenida se sometió a las siguientes condiciones para dar 4 tipos de isómeros únicos [tR1 (148 mg), tR2 (57 mg), tR3 (141 mg), tR4 (58 mg), tiempo de retención dispuesto en orden ascendente].

columna: CHIRALPAK AD (IL001) 50 mm ID $\times$ 500 mm

fase móvil: n-Hex/IPA = 900/100 (v/v)

caudal: 75 ml/min

temperatura: 30 °C

detección: UV a 220 nm

concentración: 0,5 mg/ml (n-Hex/IPA = 900/100)

volumen de inyección: 50 μ l

load: 25 mg

tiempo de ciclo: 95 min

Ejemplo de referencia 114

4'-[[7-butil-2-metil-5-oxo-4-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo

Una mezcla de 2-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-3-oxoheptanoato de metilo (1,2 g) y 5-metil-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-amina (0,3 g) se agitó a 250 °C durante 20 min bajo irradiación de microondas. La mezcla de reacción obtenida se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,52 g, 66 %).

RMN de ^1H (300 MHz, CLOROFORMO- d) δ 0,95 (t, $J = 7,4$ Hz, 3 H) 1,38 - 1,52 (m, 2 H) 1,58 - 1,70 (m, 4 H) 2,44 (s, 3 H) 2,93 - 3,10 (m, 4 H) 3,53 (t, $J = 12,2$ Hz, 2 H) 3,99 (s, 2 H) 4,05 - 4,15 (m, 2 H) 5,17 - 5,33 (m, 1 H) 7,32 - 7,52 (m, 6 H) 7,57 - 7,66 (m, 1 H) 7,75 (dd, $J = 7,7, 0,9$ Hz, 1 H)

Ejemplo de referencia 115

5 N-(2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-amina

Una mezcla de 2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-ol (5 g), dicromato de piridinio (22 g), tamices moleculares de 4 Å (22 g) y tetrahidrofurano (200 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La solución de reacción se diluyó con éter dietílico (200 ml), el material no soluble se retiró por filtración a través de gel de sílice, y el filtrado se concentró. El residuo que se obtuvo se disolvió en ácido acético (30 ml), se añadieron 1H-1,2,4-triazol-3-amina (2,2 g) y cianoborohidruro de sodio (11 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo que se obtuvo se vertió en hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado, y la mezcla se extrajo con un disolvente mixto de acetato de etilo y alcohol isopropílico (3 : 1). El extracto obtenido se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (1,8 g, 60 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,09 - 1,33 (m, 8 H), 1,71 - 1,88 (m, 2 H), 3,51 - 3,70 (m, 3 H), 5,42 - 6,47 (m, 1 H), 7,22 - 8,07 (m, 1 H), 11,97 - 12,81 (m, 1 H)

Ejemplo de referencia 116

20 4'-[[4-(2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo

Una mezcla de 2-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-3-oxohexanoato de etilo (0,89 g) y N-(2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-amina (0,25 g) se agitó a 250 °C durante 20 min bajo irradiación de microondas. La mezcla de reacción obtenida se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,41 g, 67 %).

25 RMN de ^1H (300 MHz, CLOROFORMO- d) δ 1,06 (t, $J = 7,3$ Hz, 3 H), 1,32 (s, 3 H), 1,37 (s, 3 H), 1,54 - 1,79 (m, 5 H), 2,78 (t, $J = 12,6$ Hz, 1 H), 2,84 - 3,11 (m, 3 H), 3,75 - 3,96 (m, 2 H), 4,03 (s, 2 H), 5,43 - 5,62 (m, 1 H), 7,33 - 7,52 (m, 6 H), 7,58 - 7,66 (m, 1 H), 7,75 (d, $J = 7,7$ Hz, 1 H), 7,94 (s, 1 H)

Ejemplo de referencia 117

30 4'-[[7-butil-4-(2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)-5-oxo-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo

Una mezcla de 2-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-3-oxoheptanoato de metilo (0,89 g) y N-(2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-amina (0,25 g) se agitó a 250 °C durante 20 min bajo irradiación de microondas. La mezcla de reacción obtenida se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,45 g, 71 %).

35 RMN de ^1H (300 MHz, CLOROFORMO- d) δ 0,95 (t, $J = 7,2$ Hz, 3 H) 1,32 (s, 3 H) 1,36 (s, 3 H) 1,40 - 1,54 (m, 2 H) 1,56 - 1,70 (m, 4 H) 2,78 (t, $J = 12,6$ Hz, 1 H) 2,86 - 3,09 (m, 3 H) 3,74 - 3,96 (m, 2 H) 4,02 (s, 2 H) 5,45 - 5,59 (m, 1 H) 7,33 - 7,51 (m, 6 H) 7,57 - 7,66 (m, 1 H) 7,75 (d, $J = 7,7$ Hz, 1 H) 7,94 (s, 1 H)

Ejemplo de referencia 118

40 4'-[[7-butil-2-metil-5-oxo-4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]-3'-fluorobifenil-2-carbonitrilo

Una mezcla de 2-[(2'-ciano-3-fluorobifenil-4-il)metil]-3-oxoheptanoato de metilo (1 g) y 5-metil-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-amina (0,25 g) se agitó a 250 °C durante 20 min bajo irradiación de microondas. La mezcla de reacción obtenida se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,49 g, 72 %).

45 RMN de ^1H (300 MHz, CLOROFORMO- d) δ 0,94 (t, $J = 7,3$ Hz, 3 H), 1,38 - 1,53 (m, 2 H), 1,57 - 1,70 (m, 4 H), 2,44 (s, 3 H), 2,93 - 3,11 (m, 4 H), 3,55 (t, $J = 11,2$ Hz, 2 H), 4,00 (s, 2 H), 4,06 - 4,17 (m, 2 H), 5,17 - 5,31 (m, 1 H), 7,20 - 7,27 (m, 2 H), 7,32 - 7,49 (m, 3 H), 7,61 - 7,70 (m, 1 H), 7,76 (d, $J = 7,7$ Hz, 1 H)

Ejemplo de referencia 119

N-(2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)-5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-amina

50 Una mezcla de 2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-ol (5 g), dicromato de piridinio (22 g), tamices moleculares de 4 Å

- (22 g) y tetrahidrofurano (200 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La solución de reacción se diluyó con éter dietílico (200 ml), el material no soluble se retiró por filtración a través de gel de sílice, y el filtrado se concentró. El residuo que se obtuvo se disolvió en ácido acético (30 ml), se añadieron 5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-amina (2,5 g) y cianoborohidruro de sodio (11 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo que se obtuvo se vertió en hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado, y la mezcla se extrajo con un disolvente mixto de acetato de etilo y alcohol isopropílico (3 : 1). El extracto obtenido se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (1,6 g, 49 %).
- 10 RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,03 - 1,30 (m, 8 H), 1,70 - 1,85 (m, 2 H), 2,07 (s. a., 3 H), 3,48 - 3,66 (m, 3 H), 5,17 - 6,39 (m, 1 H), 11,47 - 12,45 (m, 1 H)
- Ejemplo de referencia 120
- 4'-[4-(2',2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)-2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]-3'-fluorobifenil-2-carbonitrilo
- 15 Una mezcla de 2-[(2'-ciano-3-fluorobifenil-4-il)metil]-3-oxohexanoato de etilo (0,87 g) y N-(2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)-5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-amina (0,25 g) se agitó a 250 °C durante 20 min bajo irradiación de microondas. La mezcla de reacción obtenida se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,34 g, 56 %).
- 20 RMN de ^1H (300 MHz, CLOROFORMO- d) δ 1,05 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,32 (s, 3 H), 1,36 (s, 3 H), 1,52 - 1,76 (m, 4 H), 2,44 (s, 3 H), 2,80 (t, J = 12,6 Hz, 1 H), 2,90 - 3,06 (m, 3 H), 3,73 - 3,95 (m, 2 H), 4,01 (s, 2 H), 5,40 - 5,56 (m, 1 H), 7,21 - 7,30 (m, 2 H), 7,34 (t, J = 7,7 Hz, 1 H), 7,41 - 7,51 (m, 2 H), 7,59 - 7,68 (m, 1 H), 7,75 (d, J = 7,7 Hz, 1 H)
- Ejemplo de referencia 121
- 4'-[7-butil-4-(2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)-2-metil-5-oxo-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo
- 25 Una mezcla de 2-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-3-oxoheptanoato de metilo (0,83 g) y N-(2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-amina (0,25 g) se agitó a 250 °C durante 20 min bajo irradiación de microondas. La mezcla de reacción obtenida se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,39 g, 64 %).
- 30 RMN de ^1H (300 MHz, CLOROFORMO- d) δ 0,94 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,31 (s, 3 H), 1,35 (s, 3 H), 1,38 - 1,50 (m, 2 H), 1,51 - 1,69 (m, 4 H), 2,44 (s, 3 H), 2,80 (t, J = 12,6 Hz, 1 H), 2,88 - 3,05 (m, 3 H), 3,76 - 3,93 (m, 2 H), 3,99 (s, 2 H), 5,42 - 5,55 (m, 1 H), 7,32 - 7,52 (m, 6 H), 7,59 - 7,66 (m, 1 H), 7,75 (dd, J = 7,7, 0,9 Hz, 1 H)
- Ejemplo de referencia 122
- 4'-[7-butil-4-[(2R,4r,6S)-2,6-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]-5-oxo-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo
- 35 Una mezcla de 2-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-3-oxoheptanoato de metilo (0,89 g) y N-[(2R,6S)-2,6-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]-1H-1,2,4-triazol-5-amina (0,25 g) se agitó a 250 °C durante 20 min bajo irradiación de microondas. La mezcla de reacción obtenida se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,27 g, 64 %).
- 40 RMN de ^1H (300 MHz, CLOROFORMO- d) δ 0,95 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,28 (d, J = 6,2 Hz, 6 H), 1,38 - 1,54 (m, 2 H), 1,57 - 1,75 (m, 4 H), 2,56 (c, J = 12,2 Hz, 2 H), 3,01 - 3,09 (m, 2 H), 3,58 - 3,71 (m, 2 H), 4,02 (s, 2 H), 5,26 - 5,41 (m, 1 H), 7,34 - 7,52 (m, 6 H), 7,58 - 7,66 (m, 1 H), 7,75 (d, J = 7,7 Hz, 1 H), 7,93 (s, 1 H)
- Ejemplo de referencia 123
- 4'-[7-butil-4-[(2R,4s,6S)-2,6-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]-5-oxo-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo
- 45 Una mezcla de 2-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-3-oxoheptanoato de metilo (0,89 g) y N-[(2R,6S)-2,6-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]-1H-1,2,4-triazol-5-amina (0,25 g) se agitó a 250 °C durante 20 min bajo irradiación de microondas. La mezcla de reacción obtenida se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,094 g, 15 %).
- 50 RMN de ^1H (300 MHz, CLOROFORMO- d) δ 0,95 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,22 - 1,27 (m, 6 H), 1,39 - 1,53 (m, 2 H), 1,59 - 1,75 (m, 2 H), 2,49 - 2,63 (m, 2 H), 2,99 - 3,10 (m, 2 H), 4,02 (s, 2 H), 4,20 - 4,32 (m, 2 H), 5,39 - 5,52 (m, 1 H), 7,33 - 7,52 (m, 6 H), 7,58 - 7,67 (m, 1 H), 7,75 (dd, J = 7,7, 0,9 Hz, 1 H), 7,92 (s, 1 H)

Ejemplo de referencia 124

N-(1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-il)-4H-1,2,4-triazol-3-amina

5 A una solución de 1H-1,2,4-triazol-3-amina (66,6 g) y 1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-ona (175 g) en ácido acético (1,25 l) se añadió de manera gradual triacetoxiborohidruro de sodio (252 g) con enfriamiento con hielo. Después de agitar a temperatura ambiente durante 16 h, se añadió agua (1 l) a la mezcla de reacción, y la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo que se obtuvo se vertió en hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado (1 l). La mezcla se neutralizó con bicarbonato de sodio, y se extrajo 3 veces con un disolvente mixto de acetato de etilo y alcohol isopropílico (3 : 1, 2 l). Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se solidificó con éter diisopropílico (500 ml), y el sólido resultante se recogió por filtración, se lavó dos veces con éter diisopropílico (250 ml), y se secó para dar el compuesto del título (166 g, 94 %).

10 RMN de ^1H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,51 - 1,88 (m, 6 H), 2,01 - 2,13 (m, 2 H), 3,56 (s. a., 1 H), 3,96 (s, 4 H), 4,53 (s a, 1 H), 7,72 (s, 1 H)

Ejemplo de referencia 125

4'-[[4-(1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-il)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo

15 Una mezcla de 2-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-3-oxohexanoato de etilo (1,9 g) y N-(1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-il)-4H-1,2,4-triazol-3-amina (0,6 g) se agitó a 250 °C durante 20 min bajo irradiación de microondas. La mezcla de reacción obtenida se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,78 g, 56 %).

20 RMN de ^1H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,06 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,64 - 1,97 (m, 8 H), 2,84 - 3,07 (m, 4 H), 3,91 - 4,06 (m, 6 H), 5,06 - 5,22 (m, 1 H), 7,33 - 7,53 (m, 6 H), 7,57 - 7,67 (m, 1 H), 7,74 (d, J = 7,7 Hz, 1 H), 7,96 (s, 1 H)

Ejemplo de referencia 126

4'-[[7-butil-4-(1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-il)-5-oxo-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo

25 Una mezcla de 2-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-3-oxoheptanoato de metilo (1,9 g) y N-(1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-il)-4H-1,2,4-triazol-3-amina (0,6 g) se agitó a 250 °C durante 20 min bajo irradiación de microondas. La mezcla de reacción obtenida se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,75 g, 53 %).

30 RMN de ^1H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 0,95 (t, J = 7,3 Hz, 3 H) 1,39 - 1,53 (m, 2 H) 1,57 - 1,94 (m, 8 H) 2,90 - 3,07 (m, 4 H) 3,91 - 4,06 (m, 6 H) 5,05 - 5,23 (m, 1 H) 7,34 - 7,52 (m, 6 H) 7,57 - 7,68 (m, 1 H) 7,75 (dd, J = 7,7, 0,9 Hz, 1 H) 7,97 (s, 1 H)

Ejemplo de referencia 127

5-metil-N-(6-metiltetrahidro-2H-piran-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-amina

35 Una mezcla de 6-metiltetrahidro-2H-piran-3-ol (2,5 g), dicromato de piridinio (16 g), tamices moleculares de 4 Å (16 g) y tetrahidrofurano (100 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La solución de reacción se diluyó con éter dietílico (100 ml), el material no soluble se retiró por filtración a través de gel de sílice, y el filtrado se concentró. El residuo que se obtuvo se disolvió en ácido acético (50 ml), se añadieron 5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-amina (1,4 g) y cianoborohidruro de sodio (6 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo que se obtuvo se vertió en hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado, y la mezcla se extrajo con un disolvente mixto de acetato de etilo y alcohol isopropílico (3 : 1). El extracto obtenido se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,04 g, 48 %).

45 RMN de ^1H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,03 - 1,11 (m, 3 H), 1,16 - 2,30 (m, 7 H), 2,89 - 3,97 (m, 3 H), 5,37 - 6,32 (m, 1 H), 11,26 - 11,75 (m, 1 H)

Ejemplo de referencia 128

4'-[[2-metil-4-(6-metiltetrahidro-2H-piran-3-il)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo

50 Una mezcla de 2-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-3-oxohexanoato de etilo (0,89 g) y 5-metil-N-(6-metiltetrahidro-2H-piran-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-amina (0,25 g) se agitó a 250 °C durante 20 min bajo irradiación de microondas. La mezcla de

reacción obtenida se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,18 g, 30 %).

RMN de ^1H (300 MHz, CLOROFORMO- d) δ 1,04 (t, $J = 7,3$ Hz, 3 H), 1,21 (d, $J = 6,2$ Hz, 3 H), 1,41 - 1,54 (m, 1 H), 1,63 - 1,77 (m, 2 H), 1,79 - 1,91 (m, 2 H), 2,43 (s, 3 H), 2,79 - 2,99 (m, 3 H), 3,58 - 3,69 (m, 1 H), 3,82 - 3,90 (m, 1 H), 3,98 (s, 2 H), 4,55 (t, $J = 10,6$ Hz, 1 H), 5,08 - 5,21 (m, 1 H), 7,34 (d, $J = 8,3$ Hz, 2 H), 7,38 - 7,51 (m, 4 H), 7,58 - 7,66 (m, 1 H), 7,74 (dd, $J = 7,7$, 0,9 Hz, 1 H)

Ejemplo de referencia 129

4'-[[5-oxo-7-pentil-4-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo

Una mezcla de 2-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-3-oxooctanoato de metilo (1,1 g) y 5-metil-N-(6-metiltetrahydro-2H-piran-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-amina (0,25 g) se agitó a 250 °C durante 20 min bajo irradiación de microondas. La mezcla de reacción obtenida se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,48 g, 67 %).

RMN de ^1H (300 MHz, CLOROFORMO- d) δ 1,04 (t, $J = 7,3$ Hz, 3 H), 1,21 (d, $J = 6,2$ Hz, 3 H), 1,41 - 1,54 (m, 1 H), 1,63 - 1,77 (m, 2 H), 1,79 - 1,91 (m, 2 H), 2,43 (s, 3 H), 2,79 - 2,99 (m, 3 H), 3,58 - 3,69 (m, 1 H), 3,82 - 3,90 (m, 1 H), 3,98 (s, 2 H), 4,55 (t, $J = 10,6$ Hz, 1 H), 5,08 - 5,21 (m, 1 H), 7,34 (d, $J = 8,3$ Hz, 2 H), 7,38 - 7,51 (m, 4 H), 7,58 - 7,66 (m, 1 H), 7,74 (dd, $J = 7,7$, 0,9 Hz, 1 H)

Ejemplo de referencia 130

4'-[[7-butil-4-(4-hidroxyciclohexil)-5-oxo-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo

Una mezcla de 4'-[[7-butil-4-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il)-5-oxo-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo (0,34 g), ácido clorhídrico 6 N (2 ml) y tetrahydrofurano (10 ml) se agitó a 40 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo que se obtuvo por cromatografía en columna sobre gel de sílice se disolvió en metanol (10 ml), se añadió borohidruro de sodio (0,047 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después de la evaporación del disolvente a presión reducida, el residuo se extrajo con agua y acetato de etilo. La capa de acetato de etilo obtenida se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,31 g, 100 %).

RMN de ^1H (300 MHz, CLOROFORMO- d) δ 0,95 (t, $J = 7,3$ Hz, 3 H), 1,39 - 1,83 (m, 8 H), 1,93 - 2,17 (m, 2 H), 2,65 - 2,82 (m, 2 H), 2,90 - 3,08 (m, 2 H), 3,75 - 3,89 (m, 1 H), 3,98 - 4,04 (m, 2 H), 4,98 - 5,13 (m, 1 H), 7,34 - 7,52 (m, 6 H), 7,59 - 7,66 (m, 1 H), 7,75 (dd, $J = 7,7$, 0,9 Hz, 1 H), 7,90 - 7,96 (m, 1 H)

Ejemplo de referencia 131

4'-[[7-butil-4-(4-metoxyciclohexil)-5-oxo-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo

A una mezcla de 4'-[[7-butil-4-(4-hidroxyciclohexil)-5-oxo-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo (0,37 g), yoduro de metilo (0,053 ml) y N,N-dimetilformamida (10 ml) se añadió hidruro de sodio (0,034 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa de hidrogenosulfato de potasio al 5 % y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,16 g, 42 %).

RMN de ^1H (300 MHz, CLOROFORMO- d) δ 0,95 (t, $J = 7,4$ Hz, 3 H), 1,37 - 1,52 (m, 4 H), 1,59 - 1,71 (m, 2 H), 1,75 - 1,86 (m, 2 H), 2,14 - 2,27 (m, 2 H), 2,62 - 2,79 (m, 2 H), 2,99 - 3,08 (m, 2 H), 3,27 - 3,39 (m, 4 H), 4,01 (s, 2 H), 5,00 - 5,14 (m, 1 H), 7,34 - 7,51 (m, 6 H), 7,59 - 7,65 (m, 1 H), 7,75 (dd, $J = 7,8$, 1,0 Hz, 1 H), 7,91 - 7,95 (m, 1 H)

Ejemplo de referencia 132

4'-[[2-metil-4-(5-metiltetrahydrofuran-3-il)-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo

Una mezcla de 2,5-anhidro-1,3-dideoxipentitol (2 g), dicromato de piridinio (11 g), tamices moleculares de 4 Å (11 g) y tetrahydrofurano (100 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La solución de reacción se diluyó con éter dietílico (100 ml), el material no soluble se retiró por filtración a través de gel de sílice, y el filtrado se concentró. El residuo que se obtuvo se disolvió en ácido acético (20 ml), se añadieron 5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-amina (1,2 g) y cianoborohidruro de sodio (5,4 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo que se obtuvo se vertió en hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado, y la mezcla se extrajo con un disolvente mixto de acetato de etilo y

alcohol isopropílico (3 : 1). El extracto obtenido se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. Una mezcla del residuo obtenido y 2-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-3-oxohexanoato de etilo (3,5 g) se agitó a 250 °C durante 20 min bajo irradiación de microondas. La mezcla de reacción obtenida se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,1 g, 2 %).

RMN de ^1H (300 MHz, CLOROFORMO- d) δ 1,04 (t, $J = 7,3$ Hz, 3 H) 1,33 (d, $J = 6,0$ Hz, 3 H) 1,63 - 1,90 (m, 3 H) 2,43 (s, 3 H) 2,56 - 2,66 (m, 1 H) 2,92 - 3,02 (m, 2 H) 4,00 (s, 2 H) 4,06 - 4,22 (m, 2 H) 4,64 - 4,77 (m, 1 H) 5,67 - 5,81 (m, 1 H) 7,31 - 7,53 (m, 6 H) 7,59 - 7,65 (m, 1 H) 7,75 (dd, $J = 7,7, 0,9$ Hz, 1 H)

Ejemplo de referencia 133

N-(1-oxaespиро[4.5]dec-8-il)-4H-1,2,4-triazol-3-amina

A una solución (70 ml) de 1H-1,2,4-triazol-3-amina (0,29 g) y 1-oxaespиро[4.5]decan-8-ona (0,64 g) en ácido acético se añadió cianoborohidruro de sodio (1,1 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo que se obtuvo se vertió en hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado, y la mezcla se extrajo con un disolvente mixto de acetato de etilo y alcohol isopropílico (3 : 1). El extracto obtenido se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. La mezcla de reacción obtenida se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,25 g, 34 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,23 - 1,94 (m, 12 H), 3,17 - 3,38 (m, 1 H), 3,62 - 3,74 (m, 2 H), 5,44 - 6,42 (m, 1 H), 7,24 - 8,05 (m, 1 H), 11,86 - 12,74 (m, 1 H)

Ejemplo de referencia 134

4'-[[4-(4-metoxiciclohexil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo

Una mezcla de 4'-[[4-(1,4-dioxaespиро[4.5]dec-8-il)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo (2 g), ácido clorhídrico 6 N (20 ml) y tetrahidrofurano (30 ml) se agitó a 70 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo que se obtuvo se disolvió en metanol (30 ml), se añadió borohidruro de sodio (0,18 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después de la evaporación del disolvente a presión reducida, el residuo se extrajo con agua y acetato de etilo. La capa de acetato de etilo obtenida se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo que se obtuvo por cromatografía en columna sobre gel de sílice se disolvió en N,N-dimetilformamida (10 ml), se añadieron yoduro de metilo (0,13 ml) e hidruro de sodio (0,05 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa de hidrogenosulfato de potasio al 5 % y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,21 g, 28 %).

RMN de ^1H (300 MHz, CLOROFORMO- d) δ 1,05 (t, $J = 7,2$ Hz, 3 H), 1,31 - 1,86 (m, 6 H), 2,09 - 2,25 (m, 2 H), 2,60 - 2,81 (m, 2 H), 2,97 - 3,06 (m, 2 H), 3,25 - 3,50 (m, 4 H), 4,01 (s, 2 H), 4,99 - 5,16 (m, 1 H), 7,31 - 7,53 (m, 6 H), 7,57 - 7,66 (m, 1 H), 7,74 (d, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 7,92 (s, 1 H)

Ejemplo de referencia 135

N-[4-(prop-2-en-1-iloxi)ciclohexil]-4H-1,2,4-triazol-3-amina

A una solución (100 ml) de 1H-1,2,4-triazol-3-amina (2,4 g) y 4-(prop-2-en-1-iloxi)ciclohexanona (5,3 g) en ácido acético se añadió cianoborohidruro de sodio (9,1 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo que se obtuvo se vertió en hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado, y la mezcla se extrajo con un disolvente mixto de acetato de etilo y alcohol isopropílico (3 : 1). El extracto obtenido se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. La mezcla de reacción obtenida se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (3,2 g, 50 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,20 - 1,98 (m, 8 H) 3,16 - 3,40 (m, 1 H) 3,42 - 3,52 (m, 1 H) 3,86 - 3,98 (m, 2 H) 5,04 - 5,16 (m, 1 H) 5,18 - 5,37 (m, 1 H) 5,72 - 6,04 (m, 1 H) 6,39 (s a, 1 H) 6,99 - 7,70 (m, 1 H) 11,70 - 12,22 (m, 1 H)

Ejemplo de referencia 136

4'-({5-oxo-4-[4-(prop-2-en-1-ilo)oxi]ciclohexil]-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

- 5 Una mezcla de 2-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-3-oxohexanoato de etilo (4 g) y N-[4-(prop-2-en-1-ilo)oxi]ciclohexil]-4H-1,2,4-triazol-3-amina (1,3 g) se agitó a 250 °C durante 20 min bajo irradiación de microondas. La mezcla de reacción obtenida se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,7 g, 24 %).

10 RMN de ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,01 - 1,13 (m, 3 H) 1,39 - 1,87 (m, 6 H) 2,06 - 2,27 (m, 2 H) 2,60 - 3,12 (m, 4 H) 3,37 - 3,57 (m, 0,5 H) 3,63 - 3,71 (m, 0,5 H) 3,97 - 4,07 (m, 4 H) 4,96 - 5,13 (m, 1 H) 5,14 - 5,22 (m, 1 H) 5,22 - 5,47 (m, 1 H) 5,83 - 6,10 (m, 1 H) 7,33 - 7,54 (m, 6 H) 7,58 - 7,67 (m, 1 H) 7,74 (d, J = 7,95 Hz, 1 H) 7,91 (s, 0,5 H) 7,92 (s, 0,5 H)

Ejemplo de referencia 137

4'-({4-[4-(2-hidroxietoxi)ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

- 15 Una mezcla de 4'-({5-oxo-4-[4-(prop-2-en-1-ilo)oxi]ciclohexil]-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo (0,5 g), óxido de osmio (catalizador inmovilizado al 7 %, 0,5 g), peryodato de sodio (1,1 g), acetona (5 ml), acetonitrilo (5 ml) y agua (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y agua, y el material no soluble se retiró por filtración a través de celite. La capa orgánica obtenida se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en metanol (5 ml) y tetrahidrofurano (5 ml), se añadió borohidruro de sodio (0,045 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después de la evaporación del disolvente a presión reducida, el residuo se extrajo con agua y acetato de etilo. La capa de acetato de etilo obtenida se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,4 g, 79 %).
- 20
- 25

RMN de ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,01 - 1,10 (m, 3 H), 1,38 - 1,56 (m, 3 H), 1,67 - 1,84 (m, 3 H), 2,07 - 2,25 (m, 2 H), 2,62 - 2,78 (m, 1 H), 2,89 - 3,06 (m, 3 H), 3,41 - 3,75 (m, 4 H), 3,78 - 3,85 (m, 1 H), 4,02 (d, J = 3,0 Hz, 2 H), 7,33 - 7,52 (m, 6 H), 7,59 - 7,66 (m, 1 H), 7,75 (dd, J = 7,7, 1,1 Hz, 1 H), 7,92 (d, J = 6,2 Hz, 1 H)

Ejemplo de referencia 138

- 30 4'-({4-[4-(2-metoxietoxi)ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

35 Una mezcla de 4'-({4-[4-(2-hidroxietoxi)ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo (0,2 g), hidruro de sodio (0,019 g) y N,N-dimetilformamida (10 ml) se agitó a 0 °C durante 10 min, se añadió yoduro de metilo (0,029 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa de hidrogenosulfato de potasio al 5 % y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,078 g, 38 %).

40 RMN de ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,01 - 1,10 (m, 3 H), 1,44 - 1,57 (m, 3 H), 1,66 - 1,83 (m, 3 H), 2,09 - 2,25 (m, 2 H), 2,64 - 2,78 (m, 1 H), 2,89 - 3,10 (m, 3 H), 3,37 - 3,47 (m, 3 H), 3,51 - 3,67 (m, 5 H), 4,02 (d, J = 2,6 Hz, 2 H), 4,96 - 5,12 (m, 1 H), 7,34 - 7,51 (m, 6 H), 7,58 - 7,66 (m, 1 H), 7,71 - 7,78 (m, 1 H), 7,91 (d, J = 1,9 Hz, 1 H)

Ejemplo de referencia 139

2'-fluoro-4'-(hidroximetil)bifenil-2-carbonitrilo

- 45 Una mezcla de ácido (2-fluoro-4-formilfenil)borónico (35,3 g), ácido 2-ciano-fenilborónico (40,0 g), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (1,7 g), bromuro de tetrabutilamonio (0,68 g), solución acuosa de carbonato de sodio 2 M (200 ml) y tolueno (600 ml) se agitó a 100 °C durante 72 h en una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo que se obtuvo se disolvió en tetrahidrofurano (150 ml) y metanol (150 ml), se añadió borohidruro de sodio (8,7 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después de la evaporación del disolvente a presión reducida, el residuo se extrajo con agua y acetato de etilo. La capa de acetato de etilo obtenida se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (14,1 g,
- 50

30 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 4,60 (d, J = 5,8 Hz, 2 H), 5,43 (t, J = 5,8 Hz, 1 H), 7,32 (d, J = 3,8 Hz, 2 H), 7,46 (t, J = 7,9 Hz, 1 H), 7,57 - 7,76 (m, 2 H), 7,82 (t, J = 7,0 Hz, 1 H), 7,98 (dd, J = 7,7, 0,9 Hz, 1 H)

Ejemplo de referencia 140

5 4'-[[5-oxo-4-(4-oxociclohexil)-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo

Una mezcla de 4'-[[4-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo (20 g), ácido clorhídrico 6 N (150 ml) y tetrahidrofurano (200 ml) se agitó a 70 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (14 g, 77 %).

RMN de ^1H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,07 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,67 - 1,80 (m, 2 H), 2,01 - 2,13 (m, 2 H), 2,51 - 2,59 (m, 4 H), 2,99 - 3,18 (m, 2 H), 4,03 (s, 2 H), 5,48 - 5,62 (m, 1 H), 7,34 - 7,53 (m, 6 H), 7,58 - 7,68 (m, 1 H), 7,75 (dd, J = 7,7, 0,9 Hz, 1 H), 7,91 (s, 1 H)

Ejemplo de referencia 141

15 4'-[[4-(4-morfolin-4-ilciclohexil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo

A una solución (5 ml) de 4'-[[5-oxo-4-(4-oxociclohexil)-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo (0,5 g) y morfolina (0,14 ml) en ácido acético se añadió cianoborohidruro de sodio (0,34 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo que se obtuvo se vertió en hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto obtenido se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,2 g, 35 %).

RMN de ^1H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,05 (t, J = 7,5 Hz, 3 H), 1,41 - 1,77 (m, 6 H), 2,08 - 2,26 (m, 3 H), 2,50 (s a, 4 H), 2,86 - 3,05 (m, 4 H), 3,75 - 3,82 (m, 4 H), 4,03 (s, 2 H), 4,98 - 5,18 (m, 1 H), 7,32 - 7,52 (m, 6 H), 7,58 - 7,67 (m, 1 H), 7,71 - 7,76 (m, 1 H), 7,92 (s, 1 H)

Ejemplo de referencia 142

4'-([5-oxo-4-[4-(2-oxopropoxi)ciclohexil]-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo

Una mezcla de 4'-([5-oxo-4-[4-(prop-2-en-1-iloxi)ciclohexil]-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo (1,8 g), óxido de osmio (catalizador inmovilizado al 7 %, 0,92 g), peryodato de sodio (3,9 g), acetona (20 ml), acetonitrilo (20 ml) y agua (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y agua, y el material no soluble se retiró por filtración a través de celite. La capa orgánica obtenida se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo que se obtuvo por cromatografía sobre gel de sílice se disolvió en tetrahidrofurano (20 ml), y se añadió bromuro de metilmagnesio (solución de tetrahidrofurano 1,0 M, 1,9 ml) a -78 °C. La mezcla de reacción se calentó a 0 °C, y se agitó durante 16 h. Se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo obtenida se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo que se obtuvo por cromatografía sobre gel de sílice se disolvió en acetonitrilo (15 ml), se añadió 1,1,1-triacetoxi-1,1-dihidro-1,2-benzodioxol-3(1H)-ona (0,3 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se añadieron una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y tiosulfato de sodio a la mezcla de reacción, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo que se obtuvo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,17 g, 68 %).

RMN de ^1H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,07 (t, J = 7,6 Hz, 3 H) 1,49 - 1,80 (m, 6 H) 2,08 - 2,18 (m, 2 H) 2,33 (s, 3 H) 2,91 - 3,11 (m, 4 H) 3,65 (s a, 1 H) 4,03 (s, 4 H) 4,99 - 5,15 (m, 1 H) 7,34 - 7,53 (m, 6 H) 7,58 - 7,66 (m, 1 H) 7,75 (d, J = 8,0 Hz, 1 H) 7,91 (s, 1 H)

Ejemplo de referencia 143

50 4'-([4-[4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo

4'-([5-oxo-4-[4-(2-oxopropoxi)ciclohexil]-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo

(0,17 g) se disolvió en tetrahidrofurano (15 ml), y se añadió bromuro de metilmagnesio (solución de tetrahidrofurano 1,0 M, 0,27 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 3 h, se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo obtenida se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo que se obtuvo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,14 g, 78 %).

RMN de ^1H (300 MHz, CLOROFORMO- d) δ 1,05 (t, $J = 7,3$ Hz, 3 H), 1,30 (s, 6 H), 1,45 - 1,78 (m, 6 H), 2,08 - 2,16 (m, 2 H), 2,90 - 3,08 (m, 4 H), 3,28 (s, 2 H), 3,67 (s, 2 H), 4,02 (s, 2 H), 5,10 - 5,28 (m, 1 H), 7,34 - 7,52 (m, 6 H), 7,58 - 7,66 (m, 1 H), 7,70 - 7,79 (m, 1 H), 7,92 (s, 1 H)

Ejemplo de referencia 144

4'-(bromometil)-2'-fluorobifenil-2-carbonitrilo

A una solución (150 ml) de 2'-fluoro-4'-(hidroximetil)bifenil-2-carbonitrilo (14,1 g) en tolueno se añadió tribromuro de fósforo (18,7 g) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 16 h. Se añadió hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado a la mezcla de reacción, y el disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se extrajo con acetato de etilo, y la capa de acetato de etilo obtenida se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo que se obtuvo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (15,3 g, 100 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 4,79 (s, 2 H), 7,43 - 7,56 (m, 3 H), 7,61 - 7,69 (m, 2 H), 7,83 (t, $J = 8,5$ Hz, 1 H), 7,99 (d, $J = 7,6$ Hz, 1 H)

Ejemplo de referencia 145

4'-({4-[cis-4-(2-hidroxietoxi)ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

Una mezcla de 4'-({5-oxo-4-[4-(prop-2-en-1-ilo)oxi]ciclohexil]-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo (1,1 g), óxido de osmio (catalizador inmovilizado al 7 %, 0,48 g), peryodato de sodio (2,4 g), acetona (15 ml), acetonitrilo (15 ml) y agua (15 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y agua, y el material no soluble se retiró por filtración a través de celite. La capa orgánica obtenida se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se disolvió en metanol (20 ml), se añadió borohidruro de sodio (0,13 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después de la evaporación del disolvente a presión reducida, el residuo se extrajo con agua y acetato de etilo. La capa de acetato de etilo obtenida se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,29 g, 26 %).

RMN de ^1H (300 MHz, CLOROFORMO- d) δ 1,06 (t, $J = 7,2$ Hz, 3 H), 1,46 - 1,63 (m, 4 H), 1,67 - 1,77 (m, 2 H), 2,08 - 2,18 (m, 2 H), 2,89 - 3,06 (m, 4 H), 3,54 - 3,62 (m, 2 H), 3,69 - 3,88 (m, 4 H), 4,02 (s, 2 H), 5,13 - 5,29 (m, 1 H), 7,32 - 7,52 (m, 6 H), 7,59 - 7,66 (m, 1 H), 7,75 (dd, $J = 7,6, 1,0$ Hz, 1 H), 7,93 (s, 1 H)

Ejemplo de referencia 146

4'-({4-[trans-4-(2-hidroxietoxi)ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

Una mezcla de 4'-({5-oxo-4-[4-(prop-2-en-1-ilo)oxi]ciclohexil]-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo (1,1 g), óxido de osmio (catalizador inmovilizado al 7 %, 0,48 g), peryodato de sodio (2,4 g), acetona (15 ml), acetonitrilo (15 ml) y agua (15 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y agua, y el material no soluble se retiró por filtración a través de celite. La capa orgánica obtenida se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en metanol (20 ml), se añadió borohidruro de sodio (0,13 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después de la evaporación del disolvente a presión reducida, el residuo se extrajo con agua y acetato de etilo. La capa de acetato de etilo obtenida se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,23 g, 20 %).

RMN de ^1H (300 MHz, CLOROFORMO- d) δ 1,06 (t, $J = 7,3$ Hz, 3 H), 1,36 - 1,52 (m, 2 H), 1,67 - 1,86 (m, 4 H), 1,98 - 2,04 (m, 1 H), 2,13 - 2,24 (m, 2 H), 2,71 (dd, $J = 12,6, 3,4$ Hz, 2 H), 2,98 - 3,07 (m, 2 H), 3,38 - 3,52 (m, 1 H), 3,57 - 3,63 (m, 2 H), 3,68 - 3,76 (m, 2 H), 4,01 (s, 2 H), 5,01 - 5,15 (m, 1 H), 7,33 - 7,52 (m, 6 H), 7,59 - 7,66 (m, 1 H), 7,75 (dd, $J = 7,8, 1,0$ Hz, 1 H), 7,91 (s, 1 H)

Ejemplo de referencia 147

4'-[[4-(4-hidroxi-4-prop-2-en-1-ilciclohexil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo

4'-[[5-oxo-4-(4-oxociclohexil)-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo (0,8 g) se disolvió en tetrahidrofurano (10 ml), y se añadió bromuro de alilmagnesio (solución de éter dietílico 1,0 M, 2,1 ml) a -78 °C. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 16 h. Se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo obtenida se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo que se obtuvo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,26 g, 30 %).

RMN de ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,07 (t, J = 7,2 Hz, 3 H) 1,62 - 1,78 (m, 6 H) 1,82 - 1,93 (m, 2 H) 2,51 - 2,65 (m, 2 H) 2,73 - 2,91 (m, 1 H) 2,97 - 3,15 (m, 2 H) 3,39 - 3,50 (m, 1 H) 4,02 (s, 2 H) 5,04 - 5,18 (m, 1 H) 5,20 - 5,30 (m, 2 H) 5,84 - 6,02 (m, 1 H) 7,32 - 7,52 (m, 6 H) 7,58 - 7,67 (m, 1 H) 7,75 (dd, J = 7,7, 1,1 Hz, 1 H) 7,92 (s, 1 H)

Ejemplo de referencia 148

4'-({4-[4-hidroxi-4-(2-hidroxietil)ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo

Una mezcla de 4'-[[4-(4-hidroxi-4-prop-2-en-1-ilciclohexil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo (0,26 g), óxido de osmio (catalizador inmovilizado al 7 %, 0,19 g), peryodato de sodio (0,55 g), acetona (5 ml), acetonitrilo (5 ml) y agua (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y agua, y el material no soluble se retiró por filtración a través de celite. La capa orgánica obtenida se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en metanol (10 ml), se añadió borohidruro de sodio (0,039 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después de la evaporación del disolvente a presión reducida, el residuo se extrajo con agua y acetato de etilo. La capa de acetato de etilo obtenida se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,093 g, 36 %).

RMN de ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,06 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,59 - 1,77 (m, 6 H), 1,98 - 2,16 (m, 4 H), 2,62 - 2,82 (m, 2 H), 2,96 - 3,08 (m, 2 H), 3,93 - 4,05 (m, 4 H), 5,02 - 5,17 (m, 1 H), 7,32 - 7,52 (m, 6 H), 7,57 - 7,67 (m, 1 H), 7,75 (d, J = 7,7 Hz, 1 H), 7,91 (s, 1 H)

Ejemplo de referencia 149

4'-[[4-(1,4-dioxaespiro[4.5]dec-8-il)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]-3'-fluorobifenil-2-carbonitrilo

Una mezcla de 2'-[(2'-ciano-3-fluorobifenil-4-il)metil]-3-oxohexanoato de etilo (408 g) y N-(1,4-dioxaespiro[4.5]dec-8-il)-4H-1,2,4-triazol-3-amina (125 g) se disolvió en N,N-dietilanilina (1,5 l) a 160 °C (temperatura interna). Una solución de 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (38 ml) en N,N-dietilanilina (400 ml) se añadió gota a gota durante 30 min, y la mezcla se agitó a 180 °C (temperatura interna) durante 22 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se añadieron acetato de etilo (1 l) y ácido clorhídrico 3 M (1 l). La mezcla se transfirió en un embudo de decantación con acetato de etilo (2 l) y ácido clorhídrico 3 M (1 l). La capa orgánica se lavó, de manera sucesiva, con ácido clorhídrico 3 M (2 l) dos veces y salmuera (2 l), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo que se obtuvo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo (246 g, 84 %).

RMN de ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,07 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,66 - 1,93 (m, 8 H), 2,90 - 3,08 (m, 4 H), 3,91 - 4,06 (m, 6 H), 5,03 - 5,20 (m, 1 H), 7,21 - 7,29 (m, 2 H), 7,34 - 7,51 (m, 3 H), 7,60 - 7,68 (m, 1 H), 7,71 - 7,80 (m, 1 H), 7,96 (s, 1 H)

Ejemplo de referencia 150

3'-fluoro-4'-[[4-(cis-4-hidroxiciclohexil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo

Una mezcla de 4'-[[4-(1,4-dioxaespiro[4.5]dec-8-il)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]-3'-fluorobifenil-2-carbonitrilo (1 g), ácido clorhídrico 6 N (10 ml) y tetrahidrofurano (15 ml) se agitó a 80 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo que se obtuvo se disolvió en metanol (10 ml), se añadió borohidruro de sodio (0,11 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después

de la evaporación del disolvente a presión reducida, el residuo se extrajo con agua y acetato de etilo. La capa de acetato de etilo obtenida se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,085 g, 9 %).

- 5 RMN de ^1H (300 MHz, CLOROFORMO- d) δ 1,07 (t, $J = 7,3$ Hz, 3 H), 1,54 - 1,78 (m, 6 H), 1,92 - 2,03 (m, 2 H), 2,90 - 3,09 (m, 4 H), 4,03 (s, 2 H), 4,07 - 4,14 (m, 1 H), 5,01 - 5,20 (m, 1 H), 7,22 - 7,29 (m, 2 H), 7,33 - 7,51 (m, 3 H), 7,58 - 7,69 (m, 1 H), 7,71 - 7,80 (m, 1 H), 7,95 (s, 1 H)

Ejemplo de referencia 151

- 10 3'-fluoro-4'-[[4-(trans-4-hidrox ciclohexil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo

- Una mezcla de 4'-[[4-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]-3'-fluorobifenil-2-carbonitrilo (347 g), ácido clorhídrico 3 M (1,4 l) y tetrahidrofurano (2,1 l) se agitó a la temperatura de reflujo durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se extrajo con acetato de etilo (2 l). La capa acuosa resultante se extrajo con acetato de etilo (1 l). Los extractos combinados se lavaron, de manera sucesiva, con hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado (1 l) y salmuera (1 l), se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo que se obtuvo se disolvió en metanol (650 ml) y tetrahidrofurano (960 ml), y la solución resultante se añadió a una suspensión de borohidruro de sodio (37,3 g) en tetrahidrofurano (1,6 l) con la temperatura interna mantenida por debajo de 10 °C. Después de agitar a la misma temperatura durante 0,5 h, se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (640 ml) a la mezcla de reacción, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo resultante se extrajo con acetato de etilo (2 l). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada (1 l), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como una mezcla diastereomérica. La mezcla diastereomérica que se obtuvo se disolvió en acetato de etilo (940 ml) a 50 °C. Se añadió hexano (1,6 l) a la solución, y la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 2 h. Se añadió hexano adicional (940 ml) a la mezcla, que se enfrió a temperatura ambiente y se agitó durante 0,5 h más. El precipitado se recogió por filtración para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (233 g, 73 %).

- 25 RMN de ^1H (300 MHz, CLOROFORMO- d) δ 1,07 (t, $J = 7,3$ Hz, 3 H), 1,41 - 1,54 (m, 2 H), 1,65 - 1,84 (m, 4 H), 2,08 - 2,17 (m, 2 H), 2,64 - 2,83 (m, 2 H), 2,99 - 3,09 (m, 2 H), 3,75 - 3,87 (m, 1 H), 4,02 (s, 2 H), 4,99 - 5,12 (m, 1 H), 7,20 - 7,30 (m, 2 H), 7,33 - 7,51 (m, 3 H), 7,59 - 7,68 (m, 1 H), 7,72 - 7,79 (m, 1 H), 7,92 (s, 1 H)

Ejemplo de referencia 152

4-(4H-1,2,4-triazol-3-ilamino)ciclohexanocarboxilato de etilo

- A una solución (200 ml) de 1H-1,2,4-triazol-3-amina (11 g) y 4-oxociclohexanocarboxilato de etilo (28 g) en ácido acético se añadió cianoborohidruro de sodio (35 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo que se obtuvo se vertió en hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado, y la mezcla se extrajo con un disolvente mixto de acetato de etilo y alcohol isopropílico (3 : 1). El extracto obtenido se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo que se obtuvo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (13 g, 40 %).

- 40 RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,12 - 1,69 (m, 8 H), 1,81 - 2,28 (m, 4 H), 3,13 - 3,49 (m, 1 H), 4,05 (c, $J = 7,1$ Hz, 2 H), 5,54, 6,39 (s a, 1 H combinados), 7,33, 8,01 (s a, 1 H combinados), 11,99, 12,72 (s a, 1 H combinados)

Ejemplo de referencia 153

trans-4-{6-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclohexanoato de etilo

- Una mezcla de 2-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-3-oxohexanoato de etilo (0,5 g), 4-(4H-1,2,4-triazol-3-ilamino)ciclohexanocarboxilato de etilo (0,68 g) y N,N-dietilanilina (2,5 ml) se agitó a 180 °C durante 16 h. La mezcla de reacción obtenida se diluyó con acetato de etilo, se lavó 3 veces con ácido clorhídrico 1 N y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,23 g, 31 %).

- 50 RMN de ^1H (300 MHz, CLOROFORMO- d) δ 1,06 (t, $J = 7,2$ Hz, 3 H), 1,26 (t, $J = 7,2$ Hz, 3 H), 1,59 - 1,90 (m, 6 H), 2,09 - 2,22 (m, 2 H), 2,36 - 2,50 (m, 1 H), 2,62 - 2,80 (m, 2 H), 2,97 - 3,05 (m, 2 H), 4,02 (s, 2 H), 4,06 - 4,19 (m, 2 H), 4,98 - 5,11 (m, 1 H), 7,48 (d, $J = 8,0$ Hz, 6 H), 7,58 - 7,67 (m, 1 H), 7,74 (d, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 7,91 (s, 1 H)

Ejemplo de referencia 154

Ácido trans-4-{6-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclohexanocarboxílico

Una mezcla de trans-4-{6-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclohexanoato de etilo (13 g), solución acuosa de hidróxido de sodio 2 N (50 ml), metanol (50 ml) y tetrahidrofurano (50 ml) se agitó a 50 °C durante 3 h. Se añadieron agua (20 ml) y ácido clorhídrico 1 N a la mezcla de reacción, y la mezcla se ajustó a pH 4, y se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo obtenida se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (11 g, 93 %).

RMN de ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,06 (t, J = 7,3 Hz, 3 H) 1,57 - 1,78 (m, 4 H) 1,80 - 1,91 (m, 2 H) 2,15 - 2,27 (m, 2 H) 2,51 (t, J = 12,2 Hz, 1 H) 2,61 - 2,82 (m, 2 H) 2,98 - 3,07 (m, 2 H) 4,02 (s, 2 H) 4,99 - 5,14 (m, 1 H) 7,33 - 7,52 (m, 6 H) 7,57 - 7,66 (m, 1 H) 7,75 (d, J = 7,5 Hz, 1 H) 7,89 - 7,97 (m, 1 H).

Ejemplo de referencia 155

4'-({4-[trans-4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

Una mezcla de ácido trans-4-{6-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclohexanocarboxílico (0,5 g) y cloruro de tionilo (5 ml) se agitó a 80 °C durante 16 h. Se añadió tolueno (5 ml) a la mezcla de reacción, y el disolvente se evaporó a presión reducida. Adicionalmente, se añadió tolueno (5 ml) al residuo obtenido, y el disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en piridina (5 ml), se añadió N'-hidroxietano-imidamida (0,22 g), y la mezcla se agitó a 80 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con ácido clorhídrico 1 N y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,16 g, 29 %).

RMN de ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,06 (t, J = 7,3 Hz, 3 H) 1,65 - 1,89 (m, 6 H) 1,99 (s, 3 H) 2,15 - 2,27 (m, 2 H) 2,52 - 2,80 (m, 3 H) 2,97 - 3,09 (m, 2 H) 4,02 (s, 2 H) 5,01 - 5,16 (m, 1 H) 7,33 - 7,51 (m, 6 H) 7,58 - 7,68 (m, 1 H) 7,71 - 7,77 (m, 1 H) 7,91 (s, 1 H)

Ejemplo de referencia 156

4'-({4-(3,3-dimetil-1,5-dioxaspiro[5.5]undec-9-il)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

Una mezcla de 4'-({5-oxo-4-(4-oxociclohexil)-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo (0,5 g), 2,2-dimetilpropano-1,3-diol (0,22 g), ácido p-toluenosulfónico monohidrato (0,002 g) y tolueno (20 ml) se sometió a una reacción de deshidratación azeotrópica mediante agitación a 110 °C durante 3 h en un recipiente de reacción equipado con una trampa de Dean-Stark. La mezcla de reacción se concentró, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,66 g, 100 %).

RMN de ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 0,98 (s, 6 H) 1,06 (t, J = 7,3 Hz, 3 H) 1,46 - 1,78 (m, 6 H) 2,38 - 2,49 (m, 2 H) 2,80 - 2,96 (m, 2 H) 2,97 - 3,06 (m, 2 H) 3,54 (s, 2 H) 3,58 (s, 2 H) 4,02 (s, 2 H) 5,04 - 5,17 (m, 1 H) 7,33 - 7,51 (m, 6 H) 7,59 - 7,66 (m, 1 H) 7,74 (d, J = 7,7 Hz, 1 H) 7,92 (s, 1 H)

Ejemplo de referencia 157

Metanosulfonato de 2-[(trans-4-{6-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclohexil)oxi]etilo

Una mezcla de 4'-({4-[trans-4-(2-hidroxietoxi)ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo (1,2 g), trietilamina (0,38 ml), cloruro de metanosulfonilo (0,21 ml), N,N-dimetilpiridin-4-amina (0,028 g) y acetonitrilo (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo que se obtuvo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (1,2 g, 89 %).

RMN de ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,06 (t, J = 7,3 Hz, 3 H) 1,37 - 1,52 (m, 2 H) 1,65 - 1,86 (m, 4 H) 2,11 - 2,24 (m, 2 H) 2,61 - 2,82 (m, 2 H) 2,97 - 3,09 (m, 5 H) 3,37 - 3,54 (m, 1 H) 3,76 (dd, J = 5,4, 3,7 Hz, 2 H) 4,01 (s, 2 H) 4,37 (dd, J = 5,5, 3,8 Hz, 2 H) 5,06 (t, J = 12,4 Hz, 1 H) 7,32 - 7,52 (m, 6 H) 7,58 - 7,68 (m, 1 H) 7,75 (d, J = 7,7 Hz, 1 H) 7,91 (s, 1 H)

Ejemplo de referencia 158

4'-({4-[trans-4-(2-morfolin-4-iletoxi)ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

- 5 Una mezcla de metanosulfonato de 2-[(trans-4-{6-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclohexil)oxi]etilo (0,3 g), morfolina (0,88 g), yoduro de sodio (0,015 g) y tetrahidrofurano (10 ml) se agitó a 70 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se concentró, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,3 g, 100 %).

10 RMN de ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,06 (t, J = 7,4 Hz, 3 H), 1,37 - 1,53 (m, 2 H), 1,65 - 1,85 (m, 4 H), 2,12 - 2,22 (m, 2 H), 2,48 - 2,54 (m, 4 H), 2,55 - 2,77 (m, 4 H), 2,97 - 3,07 (m, 2 H), 3,34 - 3,47 (m, 1 H), 3,60 - 3,76 (m, 6 H), 4,01 (s, 2 H), 4,99 - 5,14 (m, 1 H), 7,32 - 7,53 (m, 6 H), 7,59 - 7,67 (m, 1 H), 7,74 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,91 (s, 1 H)

Ejemplo de referencia 159

4'-[(4-{trans-4-[2-(1H-imidazol-1-il)etoxi]ciclohexil}-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo

- 15 A una mezcla de metanosulfonato de 2-[(trans-4-{6-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclohexil)oxi]etilo (0,3 g), imidazol (0,042 g) y N,N-dimetilformamida (5 ml) se añadió hidruro de sodio (0,024 g), y la mezcla se agitó a 60 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo que se obtuvo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,24 g, 83 %).

20 RMN de ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,06 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,33 - 1,49 (m, 2 H), 1,64 - 1,84 (m, 4 H), 2,06 - 2,16 (m, 2 H), 2,59 - 2,76 (m, 2 H), 2,97 - 3,06 (m, 2 H), 3,30 - 3,42 (m, 1 H), 3,73 (t, J = 5,2 Hz, 2 H), 4,01 (s, 2 H), 4,05 - 4,11 (m, 2 H), 4,97 - 5,12 (m, 1 H), 7,02 (d, J = 19,4 Hz, 2 H), 7,32 - 7,56 (m, 7 H), 7,58 - 7,66 (m, 1 H), 7,75 (dd, J = 7,7, 0,9 Hz) 1 H), 7,90 (s, 1 H)

Ejemplo de referencia 160

trans-N'-acetil-4-{6-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclohexanocarbohidrazida

- 30 Una mezcla de ácido trans-4-{6-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclohexanocarboxílico (0,5 g), acetohidrazida (0,09 g), 1-hidroxibenzotriazol (0,19 g), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0,23 g) y N,N-dimetilformamida (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,4 g, 72 %).

35 RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,95 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,41 - 1,95 (m, 11 H), 2,20 - 2,34 (m, 1 H), 2,52 - 2,67 (m, 2 H), 2,91 - 3,02 (m, 2 H), 4,00 (s, 2 H), 4,83 - 4,99 (m, 1 H), 7,36 - 7,44 (m, 2 H), 7,45 - 7,62 (m, 4 H), 7,73 - 7,82 (m, 1 H), 7,93 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 8,20 (s, 1 H), 9,65 - 9,74 (m, 2 H)

Ejemplo de referencia 161

- 40 4'-({4-[trans-4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

45 Una mezcla de trans-N'-acetil-4-{6-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclohexanocarbohidrazida (0,4 g), cloruro de p-toluenosulfonilo (0,42 g) y piridina (10 ml) se agitó a 110 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con ácido clorhídrico 1 N y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,33 g, 85 %).

50 RMN de ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,07 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,67 - 1,97 (m, 6 H), 2,32 (d, J = 15,3 Hz, 2 H), 2,51 (s, 3 H), 2,73 - 2,92 (m, 2 H), 2,96 - 3,08 (m, 3 H), 4,02 (s, 2 H), 5,05 - 5,24 (m, 1 H), 7,33 - 7,52 (m, 6 H), 7,58 - 7,66 (m, 1 H), 7,75 (d, J = 7,7 Hz, 1 H), 7,92 (s, 1 H)

Ejemplo de referencia 162

4'-([4-{trans-4-(hidroximetil)ciclohexil}-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

A una mezcla de ácido trans-4-{6-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclohexanocarboxílico (7 g), N-metilmorfolina (1,9 ml) y tetrahidrofurano (100 ml) se añadió clorocarbonato de etilo (1,6 ml) a 0 °C, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a -15 °C, se añadieron borohidruro de sodio (1,6 g) y metanol (25 ml), y la mezcla se dejó calentar de manera gradual a temperatura ambiente. Se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro.

El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo que se obtuvo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (5,3 g, 78 %).

RMN de ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,06 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,11 - 1,26 (m, 2 H), 1,34 (s, 1 H), 1,64 - 1,87 (m, 5 H), 1,92 - 2,02 (m, 2 H), 2,60 - 2,75 (m, 2 H), 2,98 - 3,07 (m, 2 H), 3,51 (d, J = 6,4 Hz, 2 H), 4,02 (s, 2 H), 4,96 - 5,09 (m, 1 H), 7,33 - 7,51 (m, 6 H), 7,59 - 7,67 (m, 1 H), 7,75 (d, J = 7,7 Hz, 1 H), 7,92 (s, 1 H)

Ejemplo de referencia 163

4'-([4-(trans-4-formilciclohexil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

A una mezcla de 4'-([4-{trans-4-(hidroximetil)ciclohexil}-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo (5,3 g), trietilamina (7,7 ml) y dimetilsulfóxido (25 ml) se añadió una solución (40 ml) de complejo de trióxido de azufre - piridina (5,3 g) en dimetilsulfóxido a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en ácido clorhídrico 1 N, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo obtenida se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo que se obtuvo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (5 g, 95 %).

RMN de ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,06 (t, J = 7,4 Hz, 3 H), 1,40 - 1,54 (m, 2 H), 1,66 - 1,81 (m, 2 H), 1,84 - 1,94 (m, 2 H), 2,13 - 2,26 (m, 2 H), 2,33 - 2,47 (m, 1 H), 2,61 - 2,83 (m, 2 H), 2,98 - 3,08 (m, 2 H), 4,02 (s, 2 H), 4,95 - 5,11 (m, 1 H), 7,33 - 7,51 (m, 6 H), 7,58 - 7,67 (m, 1 H), 7,75 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,91 (s, 1 H), 9,67 (s, 1 H)

Ejemplo de referencia 164

4'-([4-{trans-4-[hidroxi(4-metoxifenil)metil]ciclohexil}-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

4'-([4-(trans-4-formilciclohexil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo (2,6 g) se disolvió en tetrahidrofurano (50 ml), y se añadió bromo(4-metoxifenil)magnesio (solución de tetrahidrofurano 0,5 M, 16 ml) a -78 °C. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 2 h, se añadió ácido clorhídrico 1 N, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo obtenida se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo que se obtuvo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (2,2 g, 70 %).

RMN de ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,05 (t, J = 7,4 Hz, 3 H), 1,47 - 1,89 (m, 8 H), 2,18 - 2,30 (m, 1 H), 2,47 - 2,78 (m, 3 H), 2,96 - 3,05 (m, 2 H), 3,81 (s, 3 H), 4,00 (s, 2 H), 4,34 (d, J = 7,3 Hz, 1 H), 4,92 - 5,08 (m, 1 H), 6,84 - 6,92 (m, 2 H), 7,21 - 7,27 (m, 2 H), 7,31 - 7,51 (m, 6 H), 7,58 - 7,67 (m, 1 H), 7,70 - 7,76 (m, 1 H), 7,88 - 7,92 (m, 1 H)

Ejemplo de referencia 165

4'-([4-{trans-4-[(4-metoxifenil)carbonil]ciclohexil}-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

A una mezcla de 4'-([4-{trans-4-[hidroxi(4-metoxifenil)metil]ciclohexil}-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo (2,2 g), trietilamina (2,6 ml) y dimetilsulfóxido (10 ml) se añadió una solución (10 ml) de complejo de trióxido de azufre - piridina (1,8 g) en dimetilsulfóxido a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en ácido clorhídrico 1 N, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo obtenida se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo que se obtuvo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (1,7 g, 77 %).

RMN de ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,07 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,67 - 1,95 (m, 6 H), 2,01 - 2,12 (m, 2 H), 2,72 -

2,91 (m, 2 H), 2,97 - 3,10 (m, 2 H), 3,33 - 3,47 (m, 1 H), 3,88 (s, 3 H), 4,03 (s, 2 H), 5,05 - 5,20 (m, 1 H), 6,95 (d, J = 8,9 Hz, 2 H), 7,35 - 7,53 (m, 6 H), 7,58 - 7,68 (m, 1 H), 7,74 (d, J = 7,7 Hz, 1 H), 7,92 - 8,02 (m, 3 H)

Ejemplo de referencia 166

trans-4-{6-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclohexanocarboxamida

- 5 Una mezcla de ácido trans-4-{6-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclohexanocarboxílico (0,5 g), sal de amonio de 1-hidroxibenzotriazol (0,21 g), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0,23 g) y N,N-dimetilformamida (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,36 g, 67 %).

10 RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,95 (t, J = 7,3 Hz, 3 H) 1,37 - 1,64 (m, 4 H) 1,67 - 1,77 (m, 2 H) 1,82 - 1,94 (m, 2 H) 2,10 - 2,24 (m, 1 H) 2,51 - 2,63 (m, 2 H) 2,92 - 3,01 (m, 2 H) 4,00 (s, 2 H) 4,82 - 4,98 (m, 1 H) 6,74 (s a, 1 H) 7,25 (s a, 1 H) 7,37 - 7,43 (m, 2 H) 7,46 - 7,52 (m, 2 H) 7,53 - 7,63 (m, 2 H) 7,72 - 7,81 (m, 1 H) 7,93 (d, J = 7,7 Hz, 1 H) 8,19 (s, 1 H)

Ejemplo de referencia 167

4'-{[4-(2,2-dimetil-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo

- 20 Una mezcla de 4'-{[5-oxo-4-(4-oxociclohexil)-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo (0,5 g), 2-metilpropano-1,2-diol (0,15 g), ácido p-toluenosulfónico monohidrato (0,02 g) y tolueno (15 ml) se sometió a una reacción de deshidratación azeotrópica mediante agitación a 110 °C durante 16 h en un recipiente de reacción equipado con una trampa de Dean-Stark. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,66 g, 100 %).

25 RMN de ^1H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,06 (t, J = 7,4 Hz, 3 H), 1,33 (d, J = 7,7 Hz, 6 H), 1,66 - 1,83 (m, 6 H), 1,86 - 1,98 (m, 2 H), 2,87 - 3,08 (m, 4 H), 3,71 - 3,82 (m, 2 H), 4,02 (s, 2 H), 4,98 - 5,22 (m, 1 H), 7,34 - 7,51 (m, 6 H), 7,58 - 7,66 (m, 1 H), 7,74 (d, J = 7,7 Hz, 1 H), 7,95 (s, 1 H)

Ejemplo de referencia 168

- 30 4'-{[4-(trans-4-{2-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]etoxi}ciclohexil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo

35 Una mezcla de metanosulfonato de 2-[(trans-4-{6-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclohexil)oxi]etilo (0,3 g), cis-2,6-dimetilmorfolina (1,2 g), yoduro de sodio (0,015 g) y tetrahidrofurano (10 ml) se agitó a 70 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se concentró, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,3 g, 96 %).

RMN de ^1H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,06 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,14 (d, J = 6,2 Hz, 6 H), 1,35 - 1,52 (m, 2 H), 1,67 - 1,85 (m, 6 H), 2,11 - 2,22 (m, 2 H), 2,56 (t, J = 6,0 Hz, 2 H), 2,61 - 2,81 (m, 4 H), 2,98 - 3,06 (m, 2 H), 3,35 - 3,47 (m, 1 H), 3,59 - 3,75 (m, 4 H), 4,01 (s, 2 H), 5,00 - 5,13 (m, 1 H), 7,33 - 7,51 (m, 6 H), 7,58 - 7,66 (m, 1 H), 7,74 (d, J = 7,7 Hz, 1 H), 7,91 (s, 1 H)

40 Ejemplo de referencia 169

4'-{[5-oxo-7-propil-4-(2,2,3,3-tetrametil-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il)-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo

- 45 Una mezcla de 4'-{[5-oxo-4-(4-oxociclohexil)-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo (0,5 g), 2,3-dimetilbutano-2,3-diol (0,57 g), ácido p-toluenosulfónico monohidrato (0,061 g) y tolueno (30 ml) se sometió a una reacción de deshidratación azeotrópica mediante agitación a 110 °C durante 16 h en un recipiente de reacción equipado con una trampa de Dean-Stark. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,85 g, 47 %).

50 RMN de ^1H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,06 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,24 (s, 6 H), 1,27 (s, 6 H), 1,65 - 1,83 (m, 6 H), 1,91 - 2,00 (m, 2 H), 2,86 - 3,06 (m, 4 H), 4,02 (s, 2 H), 4,97 - 5,10 (m, 1 H), 7,33 - 7,52 (m, 6 H), 7,58 - 7,66 (m, 1 H), 7,74 (d, J = 7,7 Hz, 1 H), 7,95 (s, 1 H)

Ejemplo de referencia 170

4'-([4-[cis-4-(2-hidroxietoxi)-4-metilciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil)bifenil-2-carbonitrilo

- 5 A una solución (15 ml) de 4'-([4-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil)bifenil-2-carbonitrilo (1 g) en cloruro de metileno se añadió trimetilaluminio (solución de hexano 1,4 M, 11 ml) a 0 °C, y la mezcla se agitó a 40 °C durante 40 h. Se añadió metanol (1 ml) de manera gradual a la mezcla de reacción, la mezcla se vertió en ácido clorhídrico 1 N, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo obtenida se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,36 g, 35 %).

10 RMN de ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,06 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,20 (s, 3 H), 1,37 - 1,56 (m, 4 H), 1,67 - 1,78 (m, 2 H), 1,94 - 2,03 (m, 2 H), 2,91 - 3,06 (m, 4 H), 3,46 - 3,51 (m, 2 H), 3,78 - 3,85 (m, 2 H), 4,02 (s, 2 H), 4,43 (s a, 1 H), 5,13 - 5,26 (m, 1 H), 7,34 - 7,51 (m, 6 H), 7,59 - 7,66 (m, 1 H), 7,75 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,94 (s, 1 H)

Ejemplo de referencia 171

- 15 4'-([4-[trans-4-(2-hidroxietoxi)-4-metilciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil)bifenil-2-carbonitrilo

- 20 A una solución (15 ml) de 4'-([4-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil)bifenil-2-carbonitrilo (1 g) en cloruro de metileno se añadió trimetilaluminio (solución de hexano 1,4 M, 11 ml) a 0 °C, y la mezcla se agitó a 40 °C durante 40 h. Se añadió metanol (1 ml) de manera gradual a la mezcla de reacción, la mezcla se vertió en ácido clorhídrico 1 N, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo obtenida se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,44 g, 43 %).

- 25 RMN de ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,06 (t, J = 7,4 Hz, 3 H), 1,44 (s, 3 H), 1,64 - 1,77 (m, 6 H), 1,83 - 1,93 (m, 2 H), 2,06 - 2,13 (m, 1 H), 2,71 - 2,89 (m, 2 H), 2,95 - 3,06 (m, 2 H), 3,50 - 3,58 (m, 2 H), 3,66 - 3,73 (m, 2 H), 4,02 (s, 2 H), 4,99 - 5,16 (m, 1 H), 7,33 - 7,51 (m, 6 H), 7,58 - 7,67 (m, 1 H), 7,74 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,92 (s, 1 H)

Ejemplo de referencia 172

5-(trans-4-{6-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il]ciclohexil)-1,3-oxazol-4-carboxilato de etilo

- 30 A una mezcla de ácido trans-4-{6-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il]ciclohexanocarboxílico (1,2 g), cloruro de oxalilo (0,25 ml) y tetrahidrofurano (15 ml) se añadió N,N-dimetilformamida (1 gota), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró, el residuo obtenido se disolvió en tetrahidrofurano (5 ml), y la solución se añadió a terc-butóxido de potasio (0,54 g), isocianoacetato de etilo (0,54 g) y tetrahidrofurano (5 ml) agitada a 0 °C durante 30 min por adelantado a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h, y la mezcla se extrajo con ácido clorhídrico 1 N y acetato de etilo. La capa de acetato de etilo obtenida se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo que se obtuvo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (1,3 g, 91 %).

- 40 RMN de ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,07 (t, J = 7,4 Hz, 3 H), 1,42 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,70 - 1,93 (m, 6 H), 2,05 - 2,15 (m, 2 H), 2,78 - 2,95 (m, 2 H), 3,00 - 3,08 (m, 2 H), 3,61 - 3,73 (m, 1 H), 4,03 (s, 2 H), 4,41 (c, J = 7,2 Hz, 2 H), 5,09 - 5,21 (m, 1 H), 7,34 - 7,52 (m, 6 H), 7,58 - 7,67 (m, 1 H), 7,72 - 7,78 (m, 2 H), 7,92 (s, 1 H)

Ejemplo de referencia 173

- 45 Ácido 5-(trans-4-{6-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il]ciclohexil)-1,3-oxazol-4-carboxílico

- 50 Una mezcla de 5-(trans-4-{6-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il]ciclohexil)-1,3-oxazol-4-carboxilato de etilo (1,3 g), solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N (10 ml), tetrahidrofurano (10 ml) y metanol (10 ml) se agitó a 50 °C durante 16 h. Se añadió una solución acuosa de ácido clorhídrico 1 N a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo obtenida se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,94 g, 76 %).

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,96 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,53 - 1,88 (m, 6 H), 1,94 - 2,05 (m, 2 H), 2,60 - 2,78 (m, 2 H), 2,92 - 3,05 (m, 2 H), 3,51 (t, J = 12,3 Hz, 1 H), 4,02 (s, 2 H), 4,97 - 5,12 (m, 1 H), 7,40 - 7,45 (m, 2 H), 7,46 -

7,62 (m, 4 H), 7,73 - 7,82 (m, 1 H), 7,93 (d, J = 7,7 Hz, 1 H), 8,22 (s, 1 H), 8,34 (s, 1 H), 13,05 (s a, 1 H)

Ejemplo de referencia 174

4'-({4-[trans-4-(1,3-oxazol-5-il)ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

- 5 Una mezcla de ácido 5-(trans-4-{6-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclohexil)-1,3-oxazol-4-carboxílico (0,94 g), óxido de cobre (II) (0,005 g) y quinolina (5 ml) se agitó a 180 °C durante 16 h. Se añadieron ácido clorhídrico 1 N y acetato de etilo a la mezcla de reacción, y el material no soluble se retiró por filtración a través de celite. La capa orgánica obtenida se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,65 g, 75 %).

10 RMN de ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,07 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,53 - 1,93 (m, 6 H), 2,18 - 2,28 (m, 2 H), 2,72 - 2,90 (m, 3 H); 2,97 - 3,09 (m, 2 H), 4,03 (s, 2 H), 5,05 - 5,20 (m, 1 H), 6,77 (s, 1 H), 7,33 - 7,52 (m, 6 H), 7,59 - 7,68 (m, 1 H), 7,72 - 7,79 (m, 2 H), 7,92 (s, 1 H)

Ejemplo de referencia 175

- 15 4'-{[4-(1,5-dioxaespiro[5.5]undec-9-il)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo

- 20 Una mezcla de 4'-{[5-oxo-4-(4-oxociclohexil)-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo (0,5 g), propano-1,3-diol (0,12 g), ácido p-toluenosulfónico monohidrato (0,01 g) y tolueno (15 ml) se sometió a una reacción de deshidratación azeotrópica mediante agitación a 110 °C durante 16 h en un recipiente de reacción equipado con una trampa de Dean-Stark. La mezcla de reacción se concentró, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,56 g, 100 %).

- 25 RMN de ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,07 (t, J = 7,4 Hz, 3 H), 1,44 - 1,79 (m, 8 H), 2,40 - 2,50 (m, 2 H), 2,79 - 2,95 (m, 2 H), 2,97 - 3,06 (m, 2 H), 3,91 - 4,03 (m, 6 H), 5,02 - 5,17 (m, 1 H), 7,33 - 7,52 (m, 6 H), 7,58 - 7,66 (m, 1 H), 7,75 (dd, J = 7,6, 0,8 Hz, 1 H), 7,92 (s, 1 H)

Ejemplo de referencia 176

4'-({4-[trans-4-(3-hidroxipropoxi)ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

- 30 Una mezcla de 4'-{[4-(1,5-dioxaespiro[5.5]undec-9-il)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo (0,56 g), cianoborohidruro de sodio (0,2 g), complejo de trifluoruro de boro - éter dietílico (0,4 ml) y tetrahidrofurano (15 ml) se agitó a 50 °C durante 6 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,28 g, 33 %).

- 35 RMN de ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,06 (t, J = 7,4 Hz, 3 H), 1,35 - 1,51 (m, 2 H), 1,66 - 1,88 (m, 6 H), 2,14 - 2,24 (m, 2 H), 2,41 - 2,48 (m, 1 H), 2,63 - 2,78 (m, 2 H), 2,98 - 3,07 (m, 2 H), 3,36 - 3,51 (m, 1 H), 3,70 (t, J = 5,7 Hz, 2 H), 3,74 - 3,83 (m, 2 H), 4,01 (s, 2 H), 5,00 - 5,13 (m, 1 H), 7,32 - 7,52 (m, 6 H), 7,59 - 7,67 (m, 1 H), 7,75 (dd, J = 7,7, 1,1 Hz, 1 H), 7,91 (s, 1 H)

Ejemplo de referencia 177

- 40 trans-4-{6-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}-1-metilciclohexanocarboxilato de etilo

- 45 A una solución (20 ml) de trans-4-{6-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclohexanoato de etilo (1,9 g) en tetrahidrofurano se añadió hexametildisilazida de potasio (solución de tetrahidrofurano 1,1 M, 3,9 ml) a -78 °C, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 h. Se añadió yoduro de metilo (0,33 ml) a la mezcla de reacción, y la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se vertió en ácido clorhídrico 1 N, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo obtenida se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo que se obtuvo se disolvió en tetrahidrofurano (20 ml), hexametildisilazida de potasio (solución de tetrahidrofurano 1,1 M, 3,9 ml) se añadió a -78 °C, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 h. Se añadió yoduro de metilo (0,33 ml) a la mezcla de reacción, y la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se vertió en ácido clorhídrico 1 N, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo obtenida se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía

en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,58 g, 30 %).

RMN de ^1H (300 MHz, CLOROFORMO- d) δ 1,05 (t, $J = 7,4$ Hz, 3 H) 1,20 (s, 3 H) 1,34 (t, $J = 7,1$ Hz, 3 H) 1,57 - 1,76 (m, 6 H) 2,30 - 2,41 (m, 2 H) 2,66 - 2,84 (m, 2 H) 2,96 - 3,04 (m, 2 H) 4,01 (s, 2 H) 4,28 (c, $J = 7,0$ Hz, 2 H) 4,97 - 5,11 (m, 1 H) 7,33 - 7,51 (m, 6 H) 7,59 - 7,66 (m, 1 H) 7,75 (dd, $J = 7,7, 0,9$ Hz, 1 H) 7,85 (s, 1 H)

5 Ejemplo de referencia 178

4'-({4-[trans-4-(hidroximetil)-4-metilciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

10 A una solución (15 ml) de trans-4-{6-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}-1-metilciclohexanocarboxilato de etilo (0,56 g) en tetrahidrofurano se añadió hidruro de diisobutilaluminio (solución de hexano 1,0 M, 10 ml) a -78°C , y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 6 h. La mezcla de reacción se vertió en ácido clorhídrico 1 N, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo obtenida se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,22 g, 43 %).

15 RMN de ^1H (300 MHz, CLOROFORMO- d) δ 0,98 (s, 3 H), 1,06 (t, $J = 7,3$ Hz, 3 H), 1,29 - 1,42 (m, 2 H), 1,50 - 1,83 (m, 6 H), 2,66 - 2,85 (m, 2 H), 2,97 - 3,06 (m, 2 H), 3,78 (s, 2 H), 3,99 - 4,05 (m, 2 H), 4,96 - 5,11 (m, 1 H), 7,34 - 7,52 (m, 6 H), 7,58 - 7,67 (m, 1 H), 7,71 - 7,78 (m, 1 H), 7,91 (s, 1 H)

Ejemplo de referencia 179

20 4'-({4-[(3R,6R)-1-oxaespiro[2.5]oct-6-il]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

25 A una mezcla de yoduro de trimetilsulfoxonio (0,57 g) y dimetilsulfóxido (10 ml) se añadió hidruro de sodio, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Una solución de 4'-{[5-oxo-4-(4-oxociclohexil)-7-propil-4,5-dihidro[1,2,9]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo (1 g) en dimetilsulfóxido (5 ml) se añadió a la mezcla de reacción, y la mezcla se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se extrajo con agua y acetato de etilo. La capa de acetato de etilo obtenida se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,72 g, 70 %).

30 RMN de ^1H (300 MHz, CLOROFORMO- d) δ 1,07 (t, $J = 7,4$ Hz, 3 H) 1,37 - 1,46 (m, 2 H) 1,67 - 1,84 (m, 4 H) 2,07 - 2,19 (m, 2 H) 2,71 (s, 2 H) 2,97 - 3,14 (m, 4 H) 4,03 (s, 2 H) 5,11 - 5,26 (m, 1 H) 7,33 - 7,51 (m, 6 H) 7,58 - 7,68 (m, 1 H) 7,74 (d, $J = 7,9$ Hz, 1 H) 7,93 (s, 1 H)

Ejemplo de referencia 180

4'-({4-[cis-4-hidroxi-4-(morfolin-4-ilmetil)ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

35 Una mezcla de 4'-({4-[(3R,6R)-1-oxaespiro[2.5]oct-6-il]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo (0,72 g), morfolina (3,9 g) y tetrahidrofurano (10 ml) se agitó a 70°C durante 48 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,56 g, 65 %).

40 RMN de ^1H (300 MHz, CLOROFORMO- d) δ 1,06 (t, $J = 7,3$ Hz, 3 H), 1,39 - 1,83 (m, 8 H), 2,35 (s, 2 H), 2,59 - 2,68 (m, 4 H), 2,98 - 3,28 (m, 4 H), 3,67 - 3,75 (m, 4 H), 4,02 (s, 2 H), 4,98 - 5,15 (m, 1 H), 7,33 - 7,51 (m, 6 H), 7,58 - 7,67 (m, 1 H), 7,70 - 7,78 (m, 1 H), 7,95 (s, 1 H)

Ejemplo de referencia 181

(4-{6-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclohexilideno)acetato de etilo

45 A una solución (10 ml) de (dietoxifosforil)acetato de etilo (1,2 g) en tetrahidrofurano se añadió hidruro de sodio (0,21 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Una solución (10 ml) de 4'-{[5-oxo-4-(4-oxociclohexil)-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo (2 g) en tetrahidrofurano se añadió a la mezcla de reacción, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se extrajo con ácido clorhídrico 1 N y acetato de etilo, y la capa de acetato de etilo obtenida se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (1,9 g, 86 %).

50

RMN de ^1H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,06 (t, J = 7,4 Hz, 3 H), 1,28 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,66 - 1,80 (m, 2 H), 1,87 - 1,98 (m, 2 H), 1,99 - 2,12 (m, 2 H), 2,33 - 2,51 (m, 2 H), 2,65 - 2,89 (m, 2 H), 2,98 - 3,08 (m, 2 H), 4,02 (s, 2 H), 4,07 - 4,19 (m, 2 H), 5,23 - 5,38 (m, 1 H), 5,71 (s, 1 H), 7,35 - 7,52 (m, 6 H), 7,58 - 7,67 (m, 1 H), 7,75 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,90 (s, 1 H)

5 Ejemplo de referencia 182

4'-({4-[4-(2-hidroxietilideno)ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil)bifenil-2-carbonitrilo

Una mezcla de cloruro de calcio (1,6 g), borohidruro de sodio (1,1 g), tetrahidrofurano (40 ml) y etanol (40 ml) se agitó a 0 °C durante 1 h. Una solución (20 ml) de 4-{6-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il]ciclohexilideno}acetato de etilo (1,9 g) en tetrahidrofurano se añadió a la mezcla de reacción, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se extrajo con ácido clorhídrico 1 N y acetato de etilo, y la capa de acetato de etilo obtenida se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,9 g, 49 %).

15 RMN de ^1H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,06 (t, J = 7,4 Hz, 3 H), 1,64 - 1,79 (m, 2 H), 1,82 - 2,00 (m, 3 H), 2,22 - 2,44 (m, 2 H), 2,59 - 2,86 (m, 3 H), 2,99 - 3,07 (m, 2 H), 3,73 (s, 1 H), 4,02 (s, 2 H), 4,14 - 4,22 (m, 2 H), 5,18 - 5,30 (m, 1 H), 5,45 - 5,53 (m, 1 H), 7,34 - 7,51 (m, 6 H), 7,58 - 7,67 (m, 1 H), 7,75 (d, J = 7,7 Hz, 1 H), 7,91 (s, 1 H)

Ejemplo de referencia 183

20 4'-({4-[4-hidroxi-4-(trifluorometil)ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil)bifenil-2-carbonitrilo

A una solución (10 ml) de 1H-1,2,4-triazol-3-amina (0,39 g) y 4-hidroxi-4-(trifluorometil)ciclohexanona (1 g) en ácido acético se añadió cianoborohidruro de sodio (1,5 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo que se obtuvo se vertió en hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado, y la mezcla se extrajo con un disolvente mixto de acetato de etilo y alcohol isopropílico (3 : 1). El extracto obtenido se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. Una mezcla del residuo que se obtuvo por purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice y 2-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-3-oxohexanoato de etilo (2,5 g) se agitó a 250 °C durante 30 min bajo irradiación de microondas. La mezcla de reacción obtenida se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,28 g, 11 %).

30 RMN de ^1H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,07 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,68 - 2,07 (m, 8 H), 3,04 (dd, 4 H), 4,02 (s, 2 H), 5,03 - 5,20 (m, 1 H), 7,34 - 7,52 (m, 6 H), 7,59 - 7,68 (m, 1 H), 7,75 (d, J = 7,7 Hz, 1 H), 7,94 (s, 1 H)

Ejemplo de referencia 184

4'-{[4-(1,4-dioxaespiro[4.5]dec-8-il)-2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo

35 Una mezcla de 2-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-3-oxohexanoato de etilo (44 g), N-(1,4-dioxaespiro[4.5]dec-8-il)-5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-amina (15 g) y N,N-dietilanilina (100 ml) se agitó a 200 °C durante 48 h. La mezcla de reacción obtenida se diluyó con acetato de etilo, se lavó 3 veces con ácido clorhídrico 1 N y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (12 g, 36 %).

40 RMN de ^1H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,04 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,66 - 1,94 (m, 8 H), 2,45 (s, 3 H), 2,88 - 3,02 (m, 4 H), 3,93 - 4,06 (m, 6 H), 4,98 - 5,11 (m, 1 H), 7,32 - 7,51 (m, 6 H), 7,58 - 7,65 (m, 1 H), 7,74 (dd, J = 7,7, 0,9 Hz, 1 H)

Ejemplo de referencia 185

45 4'-({4-[trans-4-(2-hidroxietoxi)-4-metilciclohexil]-2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil)bifenil-2-carbonitrilo

50 A una solución (30 ml) de 4'-{[4-(1,4-dioxaespiro[4.5]dec-8-il)-2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo (3 g) en cloruro de metileno se añadió trimetilaluminio (solución de hexano 1,4 M, 33 ml) a 0 °C, y la mezcla se agitó a 40 °C durante 72 h. Se añadió metanol (3 ml) de manera gradual a la mezcla de reacción, la mezcla se vertió en ácido clorhídrico 1 N, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo obtenida se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,75 g, 24 %).

RMN de ^1H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,04 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,45 (s, 3 H), 1,63 - 1,76 (m, 6 H), 1,81 - 1,92 (m, 2 H), 2,11 (t, J = 6,2 Hz, 1 H), 2,44 (s, 3 H), 2,71 - 2,89 (m, 2 H), 2,92 - 3,01 (m, 2 H), 3,51 - 3,57 (m, 2 H), 3,65 - 3,73 (m, 2 H), 3,99 (s, 2 H), 4,93 - 5,08 (m, 1 H), 7,31 - 7,51 (m, 6 H), 7,57 - 7,66 (m, 1 H), 7,74 (d, J = 8,0 Hz, 1 H)

Ejemplo de referencia 186

- 5 4'-([4-[trans-4-(2-hidroxiopropoxi)-4-metilciclohexil]-2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil)bifenil-2-carbonitrilo

A una mezcla de 4'-([4-[trans-4-(2-hidroxiopropoxi)-4-metilciclohexil]-2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil)bifenil-2-carbonitrilo (0,75 g), trietilamina (0,97 ml) y dimetilsulfóxido (5 ml) se añadió una solución (5 ml) de complejo de trióxido de azufre - piridina (0,66 g) en dimetilsulfóxido a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en ácido clorhídrico 1 N, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo obtenida se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo que se obtuvo por purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice se disolvió en tetrahidrofurano (15 ml), bromuro de metilmagnesio (solución de tetrahidrofurano 1,0 M, 4,2 ml) se añadió a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 4 h. Se añadió ácido clorhídrico 1 N a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo obtenida se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo que se obtuvo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,25 g, 33 %).

20 RMN de ^1H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,04 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,15 (d, J = 6,2 Hz, 3 H), 1,42 (s, 3 H), 1,61 - 1,76 (m, 6 H), 1,79 - 1,91 (m, 2 H), 2,43 (s, 3 H), 2,51 (s a, 1 H), 2,72 - 2,89 (m, 2 H), 2,92 - 3,01 (m, 2 H), 3,20 (t, J = 8,5 Hz, 1 H), 3,42 (dd, J = 8,9, 3,2 Hz, 1 H), 3,83 - 3,94 (m, 1 H), 3,99 (s, 2 H), 4,92 - 5,06 (m, 1 H), 7,31 - 7,51 (m, 6 H), 7,57 - 7,67 (m, 1 H), 7,74 (d, J = 7,7 Hz, 1 H)

Ejemplo de referencia 187

- 25 4'-([4-[trans-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-metilciclohexil]-2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil)bifenil-2-carbonitrilo

A una mezcla de 4'-([4-[trans-4-(2-hidroxiopropoxi)-4-metilciclohexil]-2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil)bifenil-2-carbonitrilo (0,25 g), trietilamina (0,63 ml) y dimetilsulfóxido (5 ml) se añadió una solución (5 ml) de complejo de trióxido de azufre - piridina (0,36 g) en dimetilsulfóxido a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en ácido clorhídrico 1 N, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo obtenida se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo que se obtuvo por purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice se disolvió en tetrahidrofurano (15 ml), se añadió bromuro de metilmagnesio (solución de tetrahidrofurano 1,0 M, 1,4 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 4 h. Se añadió ácido clorhídrico 1 N a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo obtenida se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo que se obtuvo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,11 g, 43 %).

40 RMN de ^1H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,04 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,20 (s, 6 H), 1,41 (s, 3 H), 1,58 - 1,90 (m, 8 H), 2,43 (s, 3 H), 2,50 (s, 1 H), 2,72 - 2,89 (m, 2 H), 2,92 - 3,01 (m, 2 H), 3,24 (s, 2 H), 4,00 (s, 2 H), 4,93 - 5,06 (m, 1 H), 7,32 - 7,52 (m, 6 H), 7,58 - 7,66 (m, 1 H), 7,74 (dd, J = 7,7, 0,9 Hz, 1 H)

Ejemplo de referencia 188

- 4'-([2-metil-5-oxo-4-(4-oxociclohexil)-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil)bifenil-2-carbonitrilo

Una mezcla de 4'-([4-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il)-2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil)bifenil-2-carbonitrilo (27 g), ácido clorhídrico 6 N (80 ml) y tetrahidrofurano (160 ml) se agitó a 70 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (20 g, 80 %).

50 RMN de ^1H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,06 (t, J = 7,5 Hz, 3 H), 1,66 - 1,79 (m, 2 H), 2,04 - 2,08 (m, 2 H), 2,42 (s, 3 H), 2,53 - 2,57 (m, 4 H), 2,97 - 3,18 (m, 4 H), 4,00 (s, 2 H), 5,47 - 5,54 (m, 1 H), 7,34 - 7,49 (m, 6 H), 7,59 - 7,64 (m, 1 H), 7,74 (d, J = 7,8 Hz, 1 H)

Ejemplo de referencia 189

- 4'-([4-(4-hidroxiciclohexil)-2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil)bifenil-2-carbonitrilo

A una mezcla de 4'-([2-metil-5-oxo-4-(4-oxociclohexil)-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-

il)metil}bifenil-2-carbonitrilo (2 g), metanol (15 ml) y tetrahidrofurano (15 ml) se añadió borohidruro de sodio (0,24 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después de la evaporación del disolvente a presión reducida, el residuo se extrajo con agua y acetato de etilo. La capa de acetato de etilo obtenida se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (1,8 g, 90 %).

RMN de ^1H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,05 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,42 - 1,81 (m, 6 H), 1,92 - 2,15 (m, 2 H), 2,44 (s, 3 H), 2,65 - 2,84 (m, 2 H), 2,91 - 3,03 (m, 2 H), 3,74 - 3,88 (m, 1 H), 3,99 (s, 2 H), 4,90 - 5,10 (m, 1 H), 7,32 - 7,52 (m, 6 H), 7,58 - 7,67 (m, 1 H), 7,71 - 7,77 (m, 1 H)

Ejemplo de referencia 190

[(4-{6-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-2-metil-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclohexil)oxi]acetato de etilo

A una mezcla de 4'-[[4-(4-hidroxiciclohexil)-2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo (1,2 g), acetato de rodio (I) (0,055 g) y tolueno (40 ml) se añadió gota a gota diazoacetato de etilo (1,2 ml) a 80 °C, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo obtenido se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (1,1 g, 76 %).

RMN de ^1H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,03 (t, J = 7,4 Hz, 3 H), 1,29 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,43 - 1,61 (m, 2 H), 1,64 - 1,83 (m, 4 H), 2,11 - 2,27 (m, 2 H), 2,43 (s, 3 H), 2,63 - 2,82 (m, 2 H), 2,89 - 3,02 (m, 2 H), 3,43 - 3,74 (m, 1 H), 3,99 (s, 2 H), 4,13 (s, 2 H), 4,18 - 4,28 (m, 2 H), 4,90 - 5,06 (m, 1 H), 7,32 - 7,51 (m, 6 H), 7,58 - 7,66 (m, 1 H), 7,74 (dd, J = 7,7, 0,9 Hz, 1 H)

Ejemplo de referencia 191

4'-({4-[trans-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)ciclohexil]-2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil}bifenil-2-carbonitrilo

[(4-{6-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-2-metil-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclohexil)oxi]acetato de etilo (0,5 g) se disolvió en tetrahidrofurano (10 ml), y se añadió bromuro de metilmagnesio (solución de tetrahidrofurano 1,0 M, 4,2 ml) a 0 °C. Después de agitar a la misma temperatura durante 1 h, se añadió ácido clorhídrico 1 N a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo obtenida se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo que se obtuvo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,32 g, 56 %).

RMN de ^1H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,04 (t, J = 7,4 Hz, 3 H), 1,20 (s, 6 H), 1,37 - 1,52 (m, 2 H), 1,64 - 1,84 (m, 4 H), 2,12 - 2,22 (m, 2 H), 2,43 (s, 3 H), 2,62 - 2,81 (m, 2 H), 2,92 - 3,02 (m, 2 H), 3,31 (s, 2 H), 3,38 - 3,51 (m, 1 H), 3,98 (s, 2 H), 4,93 - 5,07 (m, 1 H), 7,30 - 7,52 (m, 6 H), 7,62 (t, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,74 (d, J = 7,2 Hz, 1 H)

Ejemplo de referencia 192

4'-({4-[trans-4-(2-etil-2-hidroxibutoxi)ciclohexil]-2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil}bifenil-2-carbonitrilo

[(4-{6-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-2-metil-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclohexil)oxi]acetato de etilo (0,6 g) se disolvió en tetrahidrofurano (15 ml), y se añadió bromuro de etilmagnesio (solución de éter dietílico 3,0 M, 1,7 ml) a 0 °C. Después de agitar a la misma temperatura durante 1 h, se añadió ácido clorhídrico 1 N a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo obtenida se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo que se obtuvo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,4 g, 55 %).

RMN de ^1H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 0,87 (t, J = 7,4 Hz, 6 H) 1,04 (t, J = 7,4 Hz, 3 H) 1,35 - 1,56 (m, 6 H) 1,63 - 1,82 (m, 4 H) 2,10 - 2,21 (m, 2 H) 2,43 (s, 3 H) 2,63 - 2,79 (m, 2 H) 2,92 - 3,00 (m, 2 H) 3,34 (s, 2 H) 3,38 - 3,47 (m, 1 H) 3,97 (s, 2 H) 4,93 - 5,06 (m, 1 H) 7,31 - 7,52 (m, 6 H) 7,62 (t, J = 7,8 Hz, 1 H) 7,74 (d, J = 8,0 Hz, 1 H)

Ejemplo de referencia 193

4'-[[4-(4-metilidenociclohexil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo

A una solución (15 ml) de bromuro de metiltrifenilfosfonio (1,2 g) en tetrahidrofurano se añadió n-butil-litio (solución de hexano 1,6 M, 2 ml) a 0 °C, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 min. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente, y se agitó adicionalmente durante 30 min. Se añadió una solución (5 ml) de 4'-

{{[5-oxo-4-(4-oxociclohexil)-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo (1 g) en tetrahydrofurano, y la mezcla se agitó a 70 °C durante 3 h. El material no soluble se retiró por filtración, y el filtrado obtenido se extrajo con acetato de etilo y ácido clorhídrico 1 N. La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo que se obtuvo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,8 g, 80 %).

RMN de ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,06 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,66 - 1,78 (m, 2 H), 1,80 - 1,89 (m, 2 H), 2,15 - 2,31 (m, 2 H), 2,40 - 2,50 (m, 2 H), 2,62 - 2,79 (m, 2 H), 2,98 - 3,07 (m, 2 H), 4,02 (s, 2 H), 4,73 (s, 2 H), 5,14 - 5,28 (m, 1 H), 7,34 - 7,52 (m, 6 H), 7,58 - 7,66 (m, 1 H), 7,75 (dd, J = 7,7, 0,9 Hz, 1 H), 7,91 (s, 1 H)

Ejemplo de referencia 194

4'-({4-[(5S,8S)-3-metil-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-8-il]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo

A una solución (15 ml) de 4'-[4-(4-metilidenociclohexil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo (0,8 g) y trietilamina (0,72 ml) en cloruro de metileno se añadió cloruro de N-hidroxietanimidoilo (0,49 g) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, se lavó con ácido clorhídrico 1 N y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo que se obtuvo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,2 g, 22 %).

RMN de ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,06 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,60 - 1,80 (m, 6 H), 1,98 (s, 3 H), 2,05 - 2,13 (m, 2 H), 2,68 (s, 2 H), 2,97 - 3,20 (m, 4 H), 4,02 (s, 2 H), 5,03 - 5,18 (m, 1 H), 7,34 - 7,51 (m, 6 H), 7,58 - 7,66 (m, 1 H), 7,75 (dd, J = 7,7, 0,9 Hz, 1 H), 7,94 (s, 1 H)

Ejemplo de referencia 195

4'-({4-[(5R,8R)-3-metil-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-8-il]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo

A una solución (15 ml) de 4'-[4-(4-metilidenociclohexil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo (0,8 g) y trietilamina (0,72 ml) en cloruro de metileno se añadió cloruro de N-hidroxietanimidoilo (0,49 g) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, se lavó con ácido clorhídrico 1 N y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo que se obtuvo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,23 g, 26 %).

RMN de ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,06 (t, J = 7,4 Hz, 3 H), 1,64 - 1,94 (m, 8 H), 2,01 (s, 3 H), 2,65 - 2,82 (m, 2 H), 2,93 (s, 2 H), 2,98 - 3,06 (m, 2 H), 4,01 (s, 2 H), 5,06 - 5,16 (m, 1 H), 7,34 - 7,51 (m, 6 H), 7,59 - 7,67 (m, 1 H), 7,75 (dd, J = 7,7, 0,9 Hz, 1 H), 7,91 (s, 1 H)

Ejemplo de referencia 196

4'-[7-butil-5-oxo-4-(4-oxociclohexil)-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo

Una mezcla de 4'-[7-butil-4-(1,4-dioxaespiro[4.5]dec-8-il)-5-oxo-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo (3,1 g), ácido p-toluenosulfónico monohidrato (0,1 g), metanol (50 ml) y tetrahydrofurano (50 ml) se agitó a 60 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo que se obtuvo se disolvió en acetona (20 ml), se añadió ácido clorhídrico 1 N (20 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (2 g, 67 %).

RMN de ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 0,96 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,40 - 1,70 (m, 4 H), 2,03 - 2,12 (m, 2 H), 2,51 - 2,60 (m, 4 H), 3,01 - 3,17 (m, 4 H), 4,03 (s, 2 H), 5,48 - 5,62 (m, 1 H), 7,35 - 7,53 (m, 6 H), 7,59 - 7,67 (m, 1 H), 7,75 (dd, J = 7,7, 0,9 Hz, 1 H), 7,92 (s, 1 H)

Ejemplo de referencia 197

4'-[7-butil-4-(2,3-dimetil-1,4-dioxaespiro[4.5]dec-8-il)-5-oxo-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo

Una mezcla de 4'-[7-butil-5-oxo-4-(4-oxociclohexil)-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo (1 g), 2,3-dimetilpropano-1,3-diol (0,56 g), ácido p-toluenosulfónico monohidrato (0,036 g) y tolueno

(30 ml) se sometió a una reacción de deshidratación azeotrópica mediante agitación a 110 °C durante 3 h en un recipiente de reacción equipado con una trampa de Dean-Stark. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (1,2 g, 100 %).

- 5 RMN de ^1H (300 MHz, CLOROFORMO- d) δ 0,95 (t, $J = 7,3$ Hz, 3 H) 1,14 - 1,33 (m, 6 H) 1,40 - 1,54 (m, 2 H) 1,58 - 2,01 (m, 8 H) 2,84 - 3,08 (m, 4 H) 3,62 - 3,72 (m, 0 H) 4,01 (s, 2 H) 4,19 - 4,35 (m, 0 H) 5,09 (t, $J = 12,6$ Hz, 1 H) 7,35 - 7,51 (m, 6 H) 7,59 - 7,66 (m, 1 H) 7,75 (dd, $J = 7,7$, 0,9 Hz, 1 H) 7,94 - 7,96 (m, 1 H)

Ejemplo de referencia 198

- 10 4'-([7-butil-4-[trans-4-(2-hidroxi-1-metilpropoxi)ciclohexil]-5-oxo-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil)bifenil-2-carbonitrilo

Una mezcla de 4'-([7-butil-4-(2,3-dimetil-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il)-5-oxo-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil)bifenil-2-carbonitrilo (1,2 g), cianoborohidruro de sodio (0,71 g), complejo de trifluoruro de boro - éter dietílico (1,4 ml) y tetrahidrofurano (20 ml) se agitó a 50 °C durante 24 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,66 g, 53 %).

- 15 RMN de ^1H (300 MHz, CLOROFORMO- d) δ 0,93 (t, $J = 7,2$ Hz, 3 H) 1,09 - 1,22 (m, 6 H) 1,39 - 2,37 (m, 9 H) 2,63 - 2,88 (m, 3 H) 2,98 - 3,08 (m, 2 H) 3,34 - 3,68 (m, 3 H) 4,02 (s, 2 H) 5,00 - 5,16 (m, 1 H) 7,29 - 7,51 (m, 6 H) 7,60 - 7,69 (m, 1 H) 7,71 - 7,78 (m, 1 H) 7,95 (s, 1 H)

- 20 Ejemplo de referencia 199

4'-([7-butil-4-[trans-4-(2-hidroxi-1,2-dimetilpropoxi)ciclohexil]-5-oxo-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil)bifenil-2-carbonitrilo

- 25 Una mezcla de 4'-([7-butil-4-[trans-4-(2-hidroxi-1-metilpropoxi)ciclohexil]-5-oxo-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil)bifenil-2-carbonitrilo (0,66 g), 1,1,1-triacetoxi-1,1-dihidro-1,2-benzoyodol-3(1H)-ona (0,76 g) y acetonitrilo (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se añadieron una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y tiosulfato de sodio a la mezcla de reacción, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo que se obtuvo se disolvió en tetrahidrofurano (15 ml), y se añadió bromuro de metilmagnesio (solución de tetrahidrofurano 1,0 M, 2,4 ml) a 0 °C. A continuación, mezcla de reacción se calentó a 0 °C, y se agitó durante 6 h. Se añadió ácido clorhídrico 1 N a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo obtenida se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo que se obtuvo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,32 g, 47 %).

- 35 RMN de ^1H (300 MHz, CLOROFORMO- d) δ 0,95 (t, $J = 7,2$ Hz, 3 H), 1,09 - 1,14 (m, 6 H), 1,17 (s, 3 H), 1,35 - 1,55 (m, 4 H), 1,60 - 1,85 (m, 4 H), 2,03 - 2,24 (m, 2 H), 2,59 - 2,81 (m, 2 H), 3,00 - 3,08 (m, 2 H), 3,34 (c, $J = 6,1$ Hz, 1 H), 3,43 - 3,57 (m, 1 H), 4,01 (s, 2 H), 4,99 - 5,15 (m, 1 H), 7,33 - 7,51 (m, 6 H), 7,63 (t, $J = 7,8$ Hz, 1 H), 7,75 (d, $J = 7,2$ Hz, 1 H), 7,92 (s, 1 H)

Ejemplo de referencia 200

- 40 N-(4-([terc-butil(dimetil)silil]oxi)ciclohexil)-4H-1,2,4-triazol-3-amina

A una solución (30 ml) de 1H-1,2,4-triazol-3-amina (3 g) y 4-([terc-butil(dimetil)silil]oxi)ciclohexanona (10 g) en ácido acético se añadió cianoborohidruro de sodio (9,3 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo que se obtuvo se vertió en hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado, y la mezcla se extrajo con un disolvente mixto de acetato de etilo y alcohol isopropílico (3 : 1). El extracto obtenido se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo que se obtuvo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (2,2 g, 20 %).

- 45 RMN de ^1H (300 MHz, CLOROFORMO- d) δ 0,00 (s, 6 H) 0,85 (s, 9 H) 1,44 - 1,81 (m, 9 H) 3,44 (s a, 1 H) 3,80 - 3,90 (m, 1 H) 4,79 (s a, 1 H) 7,57 - 7,65 (m, 1 H)

- 50 Ejemplo de referencia 201

4'-([7-butil-5-oxo-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil)bifenil-2-carbonitrilo

Una solución de 1H-1,2,4-triazol-3-amina (1,5 g) y 2-([2'-cianobifenil-4-il]metil)-3-oxoheptanoato de metilo (7,1 g) en

1,2,4-triclorobenceno (70 ml) se agitó a 190 °C durante 6 h. Después de la evaporación del disolvente a presión reducida, se añadió acetato de etilo al residuo obtenido. El sólido precipitado se recogió por filtración para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (3,6 g, 44 %).

5 RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,84 (t, J = 7,2 Hz, 3 H) 1,27 - 1,57 (m, 4 H) 2,91 - 3,03 (m, 2 H) 3,96 (s, 2 H) 7,37 - 7,44 (m, 2 H) 7,46 - 7,62 (m, 4 H) 7,73 - 7,82 (m, 1 H) 7,93 (dd, J = 7,7, 0,9 Hz, 1 H) 8,12 (s, 1 H) 13,13 (s, 1 H)

Ejemplo de referencia 202

3'-fluoro-4'-({4-[trans-4-(2-hidroxi-1,2-dimetilpropoxi)ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo (tiempo de retención: largo)

10 El racemato (500 g) del compuesto del título que se obtuvo en el Ejemplo de referencia 107 se resolvió usando una columna quiral para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (185 g, 99 % de ee, 37 %).

15 RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,90 - 1,11 (m, 12 H), 1,16 - 1,39 (m, 2 H), 1,54 - 1,75 (m, 4 H), 1,94 - 2,14 (m, 2 H), 2,47 - 2,68 (m, 2 H), 2,91 - 3,02 (m, 2 H), 3,24 (c, J = 6,0 Hz, 1 H), 3,30 - 3,44 (m, 1 H), 3,97 (s, 2 H), 4,06 (s, 1 H), 4,80 - 4,97 (m, 1 H), 7,26 - 7,39 (m, 2 H), 7,41 - 7,50 (m, 1 H), 7,54 - 7,67 (m, 2 H), 7,75 - 7,83 (m, 1 H), 7,95 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 8,20 (s, 1 H)

análisis de exceso enantiomérico

columna: CHIRALPAK IA 4,6 mm ID x 250 mm

fase móvil: n-Hex/IPA = 90/10 (v/v)

caudal: 1,0 ml/min

20 temperatura: 40 °C

detección: UV a 254 nm

concentración: 1 mg/ml (n-Hex/IPA = 90/10)

volumen de inyección: 0,01 ml

tiempo de retención: 26,4 min

25 Ejemplo de referencia 203

4'-({5-oxo-7-propil-4-[(3a'R,6a'S)-tetrahydroespiro[ciclohexano-1,2'-furo[3,4-d][1,3]dioxol]-4-il]-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

30 Una mezcla de 4'-({5-oxo-4-(4-oxociclohexil)-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo (0,75 g), tetrahydrofuran-3,4-diol (0,48 g), ácido p-toluenosulfónico monohidrato (0,028 g) y tolueno (25 ml) se sometió a una reacción de deshidratación azeotrópica mediante agitación a 110 °C durante 16 h en un recipiente de reacción equipado con una trampa de Dean-Stark. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,77 g, 90 %).

35 RMN de ^1H (300 MHz, CLOROFORMO- d) δ 1,06 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,57 - 2,11 (m, 8 H), 2,83 - 3,07 (m, 4 H), 3,39 - 3,47 (m, 2 H), 4,00 - 4,18 (m, 4 H), 4,75 - 4,86 (m, 2 H), 5,02 - 5,15 (m, 1 H), 7,34 - 7,52 (m, 6 H), 7,58 - 7,67 (m, 1 H), 7,75 (dd, J = 7,7, 0,9 Hz, 1 H), 7,96 (s, 1 H)

Ejemplo de referencia 204

4'-({4-(trans-4-[(3R,4S)-4-hidroxitetrahydrofuran-3-il]oxi)ciclohexil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

40 Una mezcla de 4'-({5-oxo-7-propil-4-[(3a'R,6a'S)-tetrahydroespiro[ciclohexano-1,2'-furo[3,4-d][1,3]dioxol]-4-il]-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo (0,77 g), cianoborohidruro de sodio (0,45 g), complejo de trifluoruro de boro - éter dietílico (0,88 ml) y tetrahydrofurano (20 ml) se agitó a 70 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,14 g, 18 %).

45 RMN de ^1H (300 MHz, CLOROFORMO- d) δ 1,06 (t, J = 7,19 Hz, 3 H) 1,42 - 1,88 (m, 6 H) 2,07 - 2,26 (m, 2 H) 2,63 -

2,87 (m, 3 H) 2,98 - 3,08 (m, 2 H) 3,39 - 4,27 (m, 9 H) 4,99 - 5,15 (m, 1 H) 7,32 - 7,52 (m, 6 H) 7,59 - 7,67 (m, 1 H) 7,75 (d, J = 7,57 Hz, 1 H) 7,91 (s, 1 H)

Ejemplo de referencia 205

4'-[[4-(trans-4-hidroxyciclohexil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo

- 5 A una mezcla de 4'-[[5-oxo-4-(4-oxociclohexil)-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo (5 g), metanol (20 ml) y tetrahidrofurano (20 ml) se añadió borohidruro de sodio (0,61 g) a 0 °C, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 h. Después de la evaporación del disolvente a presión reducida, el residuo se extrajo con agua y acetato de etilo. La capa de acetato de etilo obtenida se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (3 g, 58 %).

RMN de ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,06 (t, J = 7,35 Hz, 3 H) 1,42 - 1,85 (m, 8 H) 2,06 - 2,18 (m, 2 H) 2,65 - 2,82 (m, 2 H) 2,98 - 3,07 (m, 2 H) 3,74 - 3,90 (m, 1 H) 4,99 - 5,14 (m, 1 H) 7,33 - 7,53 (m, 6 H) 7,59 - 7,67 (m, 1 H) 7,75 (dd, J = 7,72, 0,94 Hz, 1 H) 7,90 - 7,93 (m, 1 H)

- 15 Ejemplo de referencia 206

[(trans-4-{6-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il]ciclohexil}oxi]acetato de etilo

- 20 A una mezcla de 4'-[[4-(trans-4-hidroxyciclohexil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo (1 g), acetato de rodio (I) (0,023 g) y cloruro de metileno (10 ml) se añadió gota a gota diazoacetato de etilo (0,64 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró, y el residuo obtenido se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,68 g, 59 %).

- 25 RMN de ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,06 (t, J = 7,35 Hz, 3 H) 1,30 (t, J = 7,20 Hz, 3 H) 1,43 - 1,87 (m, 6 H) 2,16 - 2,28 (m, 2 H) 2,62 - 2,79 (m, 2 H) 2,97 - 3,08 (m, 2 H) 3,44 - 3,58 (m, 1 H) 4,01 (s, 2 H) 4,13 (s, 2 H) 4,23 (c, J = 7,20 Hz, 2 H) 5,01 - 5,14 (m, 1 H) 7,33 - 7,52 (m, 6 H) 7,59 - 7,66 (m, 1 H) 7,75 (dd, J = 7,82, 1,04 Hz, 1 H) 7,91 (s, 1 H)

Ejemplo de referencia 207

4'-({4-[(5R,8R)-3-(1-hidroxi-1-metiletil)-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-8-il]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

- 30 A una solución (40 ml) de 4'-[[4-(4-metilidenociclohexil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo (0,89 g) y trietilamina (5,4 ml) en cloruro de metileno se añadió cloro(hidroxiimino)etanoato de etilo (5,8 g) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, se lavó con ácido clorhídrico 1 N y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo que se obtuvo por purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice, se disolvió en tetrahidrofurano (10 ml), y la mezcla se añadió a una mezcla de bromuro de metilmagnesio (solución de tetrahidrofurano 1,0 M, 11 ml), cloruro de cerio anhidro (0,92 g) y tetrahidrofurano (15 ml) se agitó a 0 °C durante 1 h por adelantado. La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 16 h, se añadió ácido clorhídrico 1 N, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo obtenida se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo que se obtuvo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,12 g, 19 %).

RMN de ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,06 (t, J = 7,35 Hz, 3 H) 1,51 (s, 6 H) 1,65 - 1,99 (m, 8 H) 2,66 - 2,84 (m, 2 H) 2,97 - 3,08 (m, 4 H) 4,02 (s, 2 H) 5,04 - 5,18 (m, 1 H) 7,33 - 7,52 (m, 6 H) 7,59 - 7,67 (m, 1 H) 7,75 (dd, J = 7,72, 0,94 Hz, 1 H) 7,93 (s, 1 H)

- 45 Ejemplo de referencia 208

4'-({4-[(5S,8S)-3-(1-hidroxi-1-metiletil)-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-8-il]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

- 50 A una solución (40 ml) de 4'-[[4-(4-metilidenociclohexil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo (0,89 g) y trietilamina (5,4 ml) en cloruro de metileno se añadió cloro(hidroxiimino)etanoato de etilo (5,8 g) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, se lavó con ácido clorhídrico 1 N y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo que se obtuvo por purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice se disolvió en tetrahidrofurano (10 ml), y la mezcla se añadió a una

mezcla de bromuro de metilmagnesio (solución de tetrahydrofurano 1,0 M, 9,3 ml), cloruro de cerio anhidro (0,77 g) y tetrahydrofurano (15 ml) se agitó a 0 °C durante 1 h por adelantado. La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 16 h, se añadió ácido clorhídrico 1 N, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo obtenida se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo que se obtuvo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,1 g, 19 %).

RMN de ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,06 (t, J = 7,35 Hz, 3 H) 1,48 (s, 6 H) 1,61 - 1,79 (m, 6 H) 2,06 - 2,18 (m, 2 H) 2,82 (s, 2 H) 2,99 - 3,21 (m, 4 H) 4,02 (s, 2 H) 5,12 (t, J = 12,62 Hz, 1 H) 7,34 - 7,52 (m, 6 H) 7,59 - 7,67 (m, 1 H) 7,75 (dd, J = 7,72, 0,94 Hz, 1 H) 7,95 (s, 1 H)

Ejemplo de referencia 209

4'-[(4-{trans-4-[(3-metil-4,5-dihidroisoxazol-5-il)metoxi]ciclohexil}-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo

A una solución (40 ml) de 4'-{(5-oxo-4-[4-(prop-2-en-1-iloxi)ciclohexil]-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo (2,7 g) y trietilamina (7,5 ml) en cloruro de metileno se añadió cloruro de N-hidroxietanimidoilo (5 g) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, se lavó con ácido clorhídrico 1 N y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo que se obtuvo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,86 g, 28 %).

RMN de ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,06 (t, J = 7,38 Hz, 3 H) 1,35 - 1,52 (m, 2 H) 1,66 - 1,84 (m, 4 H) 1,999 (s, 3 H) 2,12 - 2,21 (m, 2 H) 2,60 - 2,85 (m, 3 H) 2,93 - 3,07 (m, 3 H) 3,41 - 3,53 (m, 2 H) 3,57 - 3,67 (m, 1 H) 4,01 (s, 2 H) 4,63 - 4,76 (m, 1 H) 4,98 - 5,12 (m, 1 H) 7,34 - 7,52 (m, 6 H) 7,59 - 7,66 (m, 1 H) 7,74 (d, J = 7,95 Hz, 1 H) 7,91 (s, 1 H)

Ejemplo de referencia 210

Ácido [(trans-4-{6-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il]ciclohexil)oxi]acético

Una mezcla de [(trans-4-{6-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il]ciclohexil)oxi]acetato de etilo (1,1 g), solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N (10 ml), metanol (10 ml) y tetrahydrofurano (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se ajustó a pH 4 con agua (20 ml) y ácido clorhídrico 1 N, y se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo obtenida se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo que se obtuvo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,9 g, 90 %).

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,95 (t, J = 7,3 Hz, 3 H) 1,23 - 1,40 (m, 2 H) 1,54 - 1,76 (m, 4 H) 2,06 - 2,18 (m, 2 H) 2,53 - 2,66 (m, 2 H) 2,91 - 3,02 (m, 2 H) 3,29 - 3,48 (m, 1 H) 4,00 (s, 2 H) 4,06 (s, 2 H) 4,85 - 4,98 (m, 1 H) 7,38 - 7,64 (m, 6 H) 7,74 - 7,82 (m, 1 H) 7,93 (d, J = 7,7 Hz, 1 H) 8,18 (s, 1 H) 12,37 (s a, 1 H)

Ejemplo de referencia 211

2-[(trans-4-{6-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il]ciclohexil)oxi]-N-metoxi-N-metilacetamida

Una mezcla de ácido [(trans-4-{6-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il]ciclohexil)oxi]acético (0,9 g), clorhidrato de N-metoximetanamina (0,25 g), 1-hidroxibenzotriazol (0,39 g), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0,49 g), trietilamina (0,36 ml) y N,N-dimetilformamida (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con ácido clorhídrico 1 N y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,75 g, 77 %).

RMN de ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,06 (t, J = 7,4 Hz, 3 H) 1,44 - 1,85 (m, 6 H) 2,20 - 2,31 (m, 2 H) 2,62 - 2,81 (m, 2 H) 2,99 - 3,07 (m, 2 H) 3,20 (s, 3 H) 3,47 - 3,62 (m, 1 H) 3,70 (s, 3 H) 4,01 (s, 2 H) 4,32 (s, 2 H) 5,00 - 5,15 (m, 1 H) 7,33 - 7,50 (m, 6 H) 7,59 - 7,66 (m, 1 H) 7,74 (d, J = 8,7 Hz, 1 H) 7,90 (s, 1 H)

Ejemplo de referencia 212

4'-{(5-oxo-4-[trans-4-(2-oxopropoxi)ciclohexil]-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo

2-[(trans-4-{6-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il]ciclohexil)oxi]-N-metoxi-N-metilacetamida (0,75 g) se disolvió en tetrahydrofurano (10 ml), y se añadió a temperatura ambiente bromuro de

metilmagnesio (solución de tetrahidrofurano 1,0 M, 4 ml). La mezcla de reacción se calentó a 70 °C y se agitó durante 3 h. Se añadió ácido clorhídrico 1 N a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo obtenida se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo que se obtuvo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,48 g, 69 %).

RMN de ^1H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,06 (t, J = 7,4 Hz, 3 H) 1,43 - 1,85 (m, 6 H) 2,15 - 2,27 (m, 5 H) 2,59 - 2,78 (m, 2 H) 2,98 - 3,08 (m, 2 H) 3,40 - 3,54 (m, 1 H) 4,01 (s, 2 H) 4,09 (s, 2 H) 5,00 - 5,14 (m, 1 H) 7,34 - 7,52 (m, 6 H) 7,58 - 7,66 (m, 1 H) 7,75 (d, J = 7,6 Hz, 1 H) 7,91 (s, 1 H)

Ejemplo de referencia 213

4'-({4-[trans-4-(2-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}propoxi)ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

A una mezcla de 4'-(15-oxo-4-[trans-4-(2-oxopropoxi)ciclohexil]-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil)bifenil-2-carbonitrilo (0,48 g), metanol (5 ml) y tetrahidrofurano (5 ml) se añadió borohidruro de sodio (0,042 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después de la evaporación del disolvente a presión reducida, el residuo se extrajo con agua y acetato de etilo. La capa de acetato de etilo obtenida se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo que se obtuvo se disolvió en tetrahidrofurano (5 ml), se añadieron 2,6-lutidina (0,16 ml) y trifluorometanosulfonato de terc-butil(dimetil)sililo (0,32 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo que se obtuvo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,45 g, 77 %).

RMN de ^1H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 0,08 (s, 6 H) 0,90 (s, 9 H) 1,07 (t, J = 7,4 Hz, 3 H) 1,14 (d, J = 6,1 Hz, 3 H) 1,32 - 1,52 (m, 2 H) 1,67 - 1,84 (m, 4 H) 2,14 - 2,25 (m, 2 H) 2,60 - 2,78 (m, 2 H) 3,04 (dd, J = 10,4, 5,5 Hz, 2 H) 3,22 - 3,51 (m, 1 H) 3,36 - 3,48 (m, 2 H) 3,85 - 3,95 (m, 1 H) 4,02 (s, 2 H) 4,99 - 5,15 (m, 1 H) 7,34 - 7,52 (m, 6 H) 7,60 - 7,67 (m, 1 H) 7,75 (d, J = 8,0 Hz, 1 H) 7,92 (s, 1 H)

Ejemplo de referencia 214

4'-({5-oxo-7-propil-4-[(3a'R,6a'S)-tetrahidro-3a'H-espiro[ciclohexano-1,2'-ciclopenta[d][1,3]dioxol]-4-il]-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

Una mezcla de 4'-[5-oxo-4-(4-oxociclohexil)-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil)bifenil-2-carbonitrilo (0,75 g), ciclopentano-1,2-diol (0,42 g), ácido p-toluenosulfónico monohidrato (0,018 g) y tolueno (30 ml) se sometió a una reacción de deshidratación azeotrópica mediante agitación a 110 °C durante 16 h en un recipiente de reacción equipado con una trampa de Dean-Stark. La mezcla de reacción se concentró, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (1,2 g, 100 %).

RMN de ^1H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,06 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,33 - 1,59 (m, 4 H), 1,65 - 2,10 (m, 10 H), 2,80 - 3,06 (m, 4 H), 4,02 (s, 2 H), 4,60 - 4,70 (m, 2 H), 5,00 - 5,14 (m, 1 H), 7,34 - 7,52 (m, 6 H), 7,59 - 7,67 (m, 1 H), 7,75 (dd, J = 7,7, 0,9 Hz, 1 H), 7,95 (s, 1 H)

Ejemplo de referencia 215

4'-[4-(trans-4-[(1R,2S)-2-hidroxociclopentil]oxi)ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil)bifenil-2-carbonitrilo

Una mezcla de 4'-({5-oxo-7-propil-4-[(3a'R,6a'S)-tetrahidro-3a'H-espiro[ciclohexano-1,2'-ciclopenta[d][1,3]dioxol]-4-il]-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo (1,2 g), cianoborohidruro de sodio (0,65 g), complejo de trifluoruro de boro - éter dietílico (1,3 ml) y tetrahidrofurano (30 ml) se agitó a 70 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,82 g, 72 %).

RMN de ^1H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,06 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,39 - 1,89 (m, 12 H), 2,11 - 2,25 (m, 2 H), 2,62 - 2,81 (m, 2 H), 2,99 - 3,07 (m, 2 H), 3,38 - 3,45 (m, 1 H), 3,48 - 3,59 (m, 1 H), 3,81 - 3,89 (m, 1 H), 3,98 - 4,06 (m, 2 H), 4,99 - 5,15 (m, 1 H), 7,34 - 7,51 (m, 6 H), 7,59 - 7,67 (m, 1 H), 7,72 - 7,77 (m, 1 H), 7,92 (s, 1 H)

Ejemplo de referencia 216

2-[(trans-4-{6-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-2-metil-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclohexil)oxi]-N-metoxi-N-metilacetamida

Una mezcla de [(4-{6-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-2-metil-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclohexil)oxi]acetato de etilo (3,6 g), solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N (50 ml), metanol (50 ml) y tetrahidrofurano (50 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se ajustó a pH 4 con agua (20 ml) y ácido clorhídrico 1 N y se extrajo con acetato de etilo. El residuo que se obtuvo se disolvió en N,N-dimetilformamida (30 ml), se añadieron clorhidrato de N-metoximetanamina (0,92 g), 1-hidroxibenzotriazol (1,5 g), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (1,8 g) y trietilamina (1,3 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con ácido clorhídrico 1 N y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (1,1 g, 33 %).

RMN de ^1H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,05 (t, J = 7,25 Hz, 3 H) 1,43 - 1,84 (m, 6 H) 2,20 - 2,31 (m, 2 H) 2,43 (s, 3 H) 2,64 - 2,81 (m, 2 H) 2,92 - 3,01 (m, 2 H) 3,20 (s, 3 H) 3,52 - 3,63 (m, 1 H) 3,70 (s, 3 H) 3,98 (s, 2 H) 4,33 (s, 2 H) 4,94 - 5,11 (m, 1 H) 7,31 - 7,52 (m, 6 H) 7,58 - 7,68 (m, 1 H) 7,74 (dd, J = 7,72, 0,94 Hz, 1 H)

Ejemplo de referencia 217

4'-[(2-metil-5-oxo-4-[trans-4-(2-oxopropoxi)ciclohexil]-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo

2-[(trans-4-{6-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-2-metil-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclohexil)oxi]-N-metoxi-N-metilacetamida (1 g) se disolvió en tetrahidrofurano, (15 ml), y se añadió a temperatura ambiente bromuro de metilmagnesio (solución de tetrahidrofurano 1,0 M, 1,7 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h, se añadió ácido clorhídrico 1 N, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo obtenida se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo que se obtuvo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,56 g, 60 %).

RMN de ^1H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,05 (t, J = 7,3 Hz, 3 H) 1,41 - 1,58 (m, 2 H) 1,66 - 1,84 (m, 4 H) 2,13 - 2,24 (m, 5 H) 2,43 (s, 3 H) 2,62 - 2,79 (m, 2 H) 2,94 - 3,02 (m, 2 H) 3,40 - 3,53 (m, 1 H) 3,98 (s, 2 H) 4,10 (s, 2 H) 4,94 - 5,09 (m, 1 H) 7,32 - 7,51 (m, 6 H) 7,59 - 7,66 (m, 1 H) 7,75 (dd, J = 7,7, 0,9 Hz, 1 H)

Ejemplo de referencia 218

4'-[(4-{trans-4-[(2-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}prop-2-en-1-il)oxi]ciclohexil]-2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo

A una solución (10 ml) de 4'-[(2-metil-5-oxo-4-[trans-4-(2-oxopropoxi)ciclohexil]-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo (0,56 g) y diisopropiletilamina (0,36 ml) en cloruro de metileno se añadió trifluorometanosulfonato de terc-butil(dimetil)sililo (0,36 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,5 g, 72 %).

RMN de ^1H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 0,18 (s, 6 H) 0,94 (s, 9 H) 1,05 (t, J = 7,3 Hz, 3 H) 1,39 - 1,56 (m, 2 H) 1,65 - 1,82 (m, 4 H) 2,13 - 2,23 (m, 2 H) 2,44 (s, 3 H) 2,63 - 2,80 (m, 2 H) 2,93 - 3,03 (m, 2 H) 3,42 - 3,56 (m, 1 H) 3,86 (s, 2 H) 3,99 (s, 2 H) 4,24 (s, 1 H) 4,39 (s, 1 H) 4,92 - 5,09 (m, 1 H) 7,33 - 7,51 (m, 6 H) 7,59 - 7,67 (m, 1 H) 7,75 (dd, J = 7,7, 0,9 Hz, 1 H)

Ejemplo de referencia 219

4'-[(4-{trans-4-[(1-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}ciclopropil)metoxi]ciclohexil]-2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo

A una solución (10 ml) de dietilcinc (solución de hexano 1,0 M, 5,3 ml) en cloruro de metileno se añadió una solución (5 ml) de cloro(yodo)metano (0,38 ml) en cloruro de metileno a 0 °C, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 10 min. Una solución (5 ml) de 4'-[(4-{trans-4-[(2-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}prop-2-en-1-il)oxi]ciclohexil]-2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo (0,5 g) en cloruro de metileno se añadió a la mezcla de reacción, y la mezcla se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 3 h. Se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo obtenida se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo que se obtuvo se purificó por

cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,26 g, 52 %).

RMN de ^1H (300 MHz, CLOROFORMO- d) δ 0,13 (s, 6 H) 0,55 - 0,62 (m, 2 H) 0,70 - 0,77 (m, 2 H) 0,85 (s, 9 H) 1,05 (t, $J = 7,3$ Hz, 3 H) 1,37 - 1,55 (m, 2 H) 1,66 - 1,83 (m, 4 H) 2,13 - 2,23 (m, 2 H) 2,44 (s, 3 H) 2,62 - 2,80 (m, 2 H) 2,93 - 3,02 (m, 2 H) 3,37 - 3,49 (m, 3 H) 3,99 (s, 2 H) 5,00 (t, $J = 12,6$ Hz, 1 H) 7,33 - 7,51 (m, 6 H) 7,59 - 7,67 (m, 1 H) 7,72 - 7,78 (m, 1 H)

Ejemplo de referencia 220

4'-({4-[trans-4-(2-{terc-butil(dimetil)silil}oxi)propoxi]ciclohexil]-2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

A una mezcla de 4'-({2-metil-5-oxo-4-[trans-4-(2-oxopropoxi)ciclohexil]-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo (0,33 g), metanol (5 ml) y tetrahidrofurano (5 ml) se añadió borohidruro de sodio (0,034 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después de la evaporación del disolvente a presión reducida, el residuo se extrajo con agua y acetato de etilo. La capa de acetato de etilo obtenida se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo que se obtuvo se disolvió en tetrahidrofurano (5 ml), se añadieron 2,6-lutidina (0,11 ml) y trifluorometanosulfonato de terc-butil(dimetil)sililo (0,21 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo que se obtuvo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,27 g, 67 %).

RMN de ^1H (300 MHz, CLOROFORMO- d) δ 0,08 (s, 6 H) 0,90 (s, 9 H) 1,05 (t, $J = 7,3$ Hz, 3 H) 1,15 (d, $J = 6,2$ Hz, 3 H) 1,35 - 1,51 (m, 2 H) 1,64 - 1,82 (m, 4 H) 2,13 - 2,23 (m, 2 H) 2,44 (s, 3 H) 2,62 - 2,80 (m, 2 H) 2,92 - 3,02 (m, 2 H) 3,24 - 3,31 (m, 1 H) 3,37 - 3,49 (m, 2 H) 3,87 - 3,96 (m, 1 H) 3,99 (s, 2 H) 5,00 (t, $J = 12,2$ Hz, 1 H) 7,33 - 7,52 (m, 6 H) 7,59 - 7,66 (m, 1 H) 7,75 (dd, $J = 7,7, 0,9$ Hz, 1 H)

Ejemplo de referencia 221

4'-({2-metil-5-oxo-4-[trans-4-(2-oxobutoxi)ciclohexil]-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

2-[(trans-4-{6[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-2-metil-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclohexil)oxi]-N-metoxi-N-metilacetamida (0,3 g) se disolvió en tetrahidrofurano (10 ml), y se añadió bromuro de etilmagnesio (solución de éter dietílico 3,0 M, 0,52 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h, se añadió ácido clorhídrico 1 N, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo obtenida se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo que se obtuvo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,34 g, 100 %).

RMN de ^1H (300 MHz, CLOROFORMO- d) δ 1,01 - 1,11 (m, 6 H) 1,41 - 1,85 (m, 6 H) 2,14 - 2,24 (m, 2 H) 2,43 (s, 3 H) 2,52 (c, $J = 7,2$ Hz, 2 H) 2,63 - 2,81 (m, 2 H) 2,93 - 3,02 (m, 2 H) 3,39 - 3,53 (m, 1 H) 3,98 (s, 2 H) 4,11 (s, 2 H) 4,95 - 5,08 (m, 1 H) 7,33 - 7,50 (m, 6 H) 7,59 - 7,66 (m, 1 H) 7,74 (dd, $J = 7,7, 0,9$ Hz, 1 H)

Ejemplo de referencia 222

4'-({4-[trans-4-(2-{terc-butil(dimetil)silil}oxi)butoxi]ciclohexil]-2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

A una mezcla de 4'-({2-metil-5-oxo-4-[trans-4-(2-oxobutoxi)ciclohexil]-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo (0,34 g), metanol (5 ml) y tetrahidrofurano (5 ml) se añadió borohidruro de sodio (0,035 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después de la evaporación del disolvente a presión reducida, el residuo se extrajo con agua y acetato de etilo. La capa de acetato de etilo obtenida se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo que se obtuvo se disolvió en tetrahidrofurano (5 ml), se añadieron 2,6-lutidina (0,10 ml) y trifluorometanosulfonato de terc-butil(dimetil)sililo (0,21 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo que se obtuvo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,29 g, 71 %).

RMN de ^1H (300 MHz, CLOROFORMO- d) δ 0,08 (s, 6 H) 0,90 (s, 12 H) 1,05 (t, $J = 7,3$ Hz, 3 H) 1,32 - 1,81 (m, 8 H) 2,12 - 2,23 (m, 2 H) 2,44 (s, 3 H) 2,63 - 2,80 (m, 2 H) 2,94 - 3,02 (m, 2 H) 3,30 - 3,48 (m, 3 H) 3,66 - 3,75 (m, 1 H) 3,99 (s, 2 H) 4,93 - 5,07 (m, 1 H) 7,33 - 7,53 (m, 6 H) 7,59 - 7,67 (m, 1 H) 7,72 - 7,78 (m, 1 H)

Ejemplo de referencia 223

4'-{[4-{trans-4-(2-etil-2-hidroxiobutoxi)ciclohexil}-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil]bifenil-2-carbonitrilo

5 [(trans-4-{6-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclohexil)oxi]acetato de etilo (0,5 g) se disolvió en tetrahidrofurano (10 ml), y se añadió bromuro de etilmagnesio (solución de éter dietílico 3,0 M, 0,75 ml) a 0 °C. Después de agitar a la misma temperatura durante 16 h, se añadió ácido clorhídrico 1 N a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo obtenida se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo que se obtuvo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,25 g, 49 %).

10 RMN de ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 0,87 (t, J = 7,5 Hz, 6 H) 1,06 (t, J = 7,3 Hz, 3 H) 1,34 - 1,56 (m, 6 H) 1,65 - 1,84 (m, 4 H) 2,11 - 2,22 (m, 2 H) 2,60 - 2,78 (m, 2 H) 2,97 - 3,08 (m, 2 H) 3,34 (s, 2 H) 3,42 (t, J = 11,0 Hz, 1 H) 4,01 (s, 2 H) 5,00 - 5,13 (m, 1 H) 7,34 - 7,52 (m, 6 H) 7,58 - 7,66 (m, 1 H) 7,75 (dd, J = 7,8, 0,8 Hz, 1 H) 7,91 (s, 1 H)

Ejemplo de referencia 224

4'-{[4-(6,13-dioxadispiro[3.2.5.2]tetradec-10-il)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil]bifenil-2-carbonitrilo

20 Una mezcla de 4'-{[5-oxo-4-(4-oxociclohexil)-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil]bifenil-2-carbonitrilo (3 g), ciclobutano-1,1-diildimetanol (1,1 g), ácido p-toluenosulfónico monohidrato (0,036 g) y tolueno (60 ml) se sometió a una reacción de deshidratación azeotrópica mediante agitación a 110 °C durante 16 h en un recipiente de reacción equipado con una trampa de Dean-Stark. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (3,7 g, 100 %).

25 RMN de ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 0,95 (t, J = 7,3 Hz, 3 H) 1,29 - 1,43 (m, 2 H) 1,46 - 1,65 (m, 4 H) 1,67 - 1,91 (m, 6 H) 2,22 - 2,34 (m, 2 H) 2,60 - 2,80 (m, 2 H) 2,91 - 3,02 (m, 2 H) 3,70 (d, J = 8,1 Hz, 4 H) 3,98 (s, 2 H) 4,94 (t, J = 12,2 Hz, 1 H) 7,37 - 7,43 (m, 2 H) 7,45 - 7,63 (m, 4 H) 7,73 - 7,82 (m, 1 H) 7,92 (d, J = 1,1 Hz, 1 H) 8,20 (s, 1 H)

Ejemplo de referencia 225

30 4'-{[4-(trans-4-{[1-(hidroximetil)ciclobutil]metoxi}ciclohexil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil]bifenil-2-carbonitrilo

35 Una mezcla de 4'-{[4-(6,13-dioxadispiro[3.2.5.2]tetradec-10-il)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil]bifenil-2-carbonitrilo (3,7 g), cianoborohidruro de sodio (1,3 g), complejo de trifluoruro de boro - éter dietílico (2,5 ml) y tetrahidrofurano (50 ml) se agitó a 70 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (1,8 g, 47 %).

40 RMN de ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 0,95 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,19 - 1,36 (m, 2 H), 1,48 - 1,86 (m, 10 H), 2,05 - 2,16 (m, 2 H), 2,52 - 2,69 (m, 2 H), 2,92 - 3,02 (m, 2 H), 3,22 - 3,37 (m, 3 H), 3,39 (s, 2 H), 4,00 (s, 2 H), 4,45 (t, J = 5,0 Hz, 1 H), 4,82 - 5,00 (m, 1 H), 7,36 - 7,43 (m, 2 H), 7,46 - 7,63 (m, 4 H), 7,72 - 7,83 (m, 1 H), 7,93 (dd, J = 7,7, 0,9 Hz, 1 H), 8,19 (s, 1 H)

Ejemplo de referencia 226

4'-{[4-(trans-4-{[1-(formilciclobutil)metoxi]ciclohexil}-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil]bifenil-2-carbonitrilo

45 A una mezcla de 4'-{[4-(trans-4-{[1-(hidroximetil)ciclobutil]metoxi}ciclohexil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil]bifenil-2-carbonitrilo (0,7 g), trietilamina (0,86 ml) y dimetilsulfóxido (10 ml) se añadió una solución (5 ml) de complejo de trióxido de azufre - piridina (0,59 g) en dimetilsulfóxido a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 3 h. La mezcla de reacción se vertió en ácido clorhídrico 1 N, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo obtenida se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo que se obtuvo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,7 g, 100 %).

50 RMN de ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 0,95 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,20 - 1,37 (m, 2 H), 1,53 - 1,96 (m, 8 H), 2,03 - 2,23 (m, 4 H), 2,52 - 2,68 (m, 2 H), 2,92 - 3,01 (m, 2 H), 3,25 - 3,44 (m, 3 H), 3,99 (s, 2 H), 4,90 (t, J = 12,2 Hz,

1 H), 7,38 - 7,43 (m, 2 H), 7,46 - 7,62 (m, 4 H), 7,73 - 7,82 (m, 1 H), 7,93 (dd, J = 7,7, 0,9 Hz, 1 H), 8,19 (s, 1 H), 9,57 (s, 1 H)

Ejemplo de referencia 227

5 Ácido 1-[[[(trans-4-{6-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclohexil)oxi]metil]ciclobutanocarboxílico

10 Una mezcla de 4'-[4-{trans-4-[(1-formilciclobutil)metoxi]ciclohexil}-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo (0,7 g), clorito de sodio (0,21 g), dihidrogenofosfato de sodio (0,15 g), 2-metil-2-butenol (0,53 ml), n-butanol (10 ml), tetrahidrofurano (5 ml) y agua (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se extrajo con ácido clorhídrico 1 N y acetato de etilo. La capa de acetato de etilo obtenida se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo que se obtuvo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,47 g, 65 %).

15 RMN de ^1H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 0,95 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,19 - 1,36 (m, 2 H), 1,53 - 1,94 (m, 8 H), 2,03 - 2,29 (m, 4 H), 2,52 - 2,66 (m, 2 H), 2,92 - 3,01 (m, 2 H), 3,25 - 3,39 (m, 1 H), 3,68 (s, 2 H), 3,99 (s, 2 H), 4,83 - 4,97 (m, 1 H), 7,37 - 7,44 (m, 2 H), 7,45 - 7,61 (m, 4 H), 7,72 - 7,82 (m, 1 H), 7,92 (d, J = 0,9 Hz, 1 H), 8,19 (s, 1 H), 12,13 (s. a., 1 H)

Ejemplo de referencia 228

1-[[[(trans-4-{6-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclohexil)oxi]metil]ciclobutanocarboxamida

20 Una mezcla de ácido 1-[[[(trans-4-{6-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclohexil)oxi]metil]ciclobutanocarboxílico (0,4 g), sal de amonio de 1-hidroxibenzotriazol (0,24 g), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0,26 g) y N,N-dimetilformamida (1,0 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con ácido clorhídrico 1 N y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,37 g, 93 %).

30 RMN de ^1H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,95. (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,21 - 1,39 (m, 2 H), 1,51 - 1,92 (m, 8 H), 2,04 - 2,28 (m, 4 H), 2,52 - 2,66 (m, 2 H), 2,91 - 3,01 (m, 2 H), 3,26 - 3,40 (m, 1 H), 3,64 (s, 2 H), 3,99 (s, 2 H), 4,91 (t, J = 12,3 Hz, 1 H), 6,80 (s, 1 H), 6,93 (s, 1 H), 7,37 - 7,43 (m, 2 H), 7,45 - 7,62 (m, 4 H), 7,77 (t, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,93 (t, J = 7,6 Hz, 1 H), 8,19 (s, 1 H)

Ejemplo de referencia 229

4'-[[4-(trans-4-[[1-((terc-butil(dimetil)silil)oxi)metil]ciclobutil]metoxi]ciclohexil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo

35 A una mezcla de 4'-[[4-(trans-4-[[1-(hidroximetil]ciclobutil]metoxi]ciclohexil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo (0,3 g), 2,6-lutidina (0,14 ml) y tetrahidrofurano (10 ml) se añadió trifluorometanosulfonato de terc-butil(dimetil)sililo (0,18 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenosulfato de potasio y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,31 g, 86 %).

40 RMN de ^1H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,05 (s, 6 H), 0,88 (s, 9 H), 0,94 (t, J = 7,4 Hz, 3 H), 1,21 - 1,36 (m, 2 H), 1,51 - 1,86 (m, 10 H), 2,04 - 2,15 (m, 2 H), 2,52 - 2,66 (m, 2 H), 2,91 - 3,02 (m, 2 H), 3,21 - 3,30 (m, 1 H), 3,40 (s, 2 H), 3,51 (s, 2 H), 3,99 (s, 2 H), 4,91 (t, J = 12,1 Hz, 1 H); 7,37 - 7,43 (m, 2 H), 7,46 - 7,62 (m, 4 H), 7,73 - 7,83 (m, 1 H), 7,93 (d, J = 6,8 Hz, 1 H), 8,18 (s, 1 H)

45 Ejemplo de referencia 230

4'-[4-(1,4-dioxaespiro[4.5]dec-8-il)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]-2'-fluorobifenil-2-carbonitrilo

50 Una mezcla de 2-[(2'-ciano-2-fluorobifenil-4-il)metil]-3-oxohexanoato de etilo (3,3 g) y N-(1,4-dioxaespiro[4.5]dec-8-il)-4H-1,2,4-triazol-3-amina (1 g) se agitó a 250 °C durante 1 h bajo irradiación de microondas. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (1,2 g, 50 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,96 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,52 - 1,84 (m, 8 H), 2,71 - 2,88 (m, 2 H), 2,92 - 3,01 (m,

2 H), 3,83 - 3,97 (m, 4 H), 4,02 (s, 2 H), 4,98 (t, J = 12,5 Hz, 1 H), 7,24 - 7,45 (m, 3 H), 7,55 - 7,66 (m, 2 H), 7,81 (t, J = 7,1 Hz, 1 H), 7,96 (dd, J = 7,7, 0,9 Hz, 1 H), 8,20 (s, 1 H)

Ejemplo de referencia 231

5 2'-fluoro-4'-{[4-(4-hidrox ciclohexil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo

Una mezcla de 4'-{[4-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}-2'-fluorobifenil-2-carbonitrilo (1,2 g), ácido clorhídrico 3 N (50 ml) y tetrahidrofurano (50 ml) se agitó a 80 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo que se obtuvo se disolvió en tetrahidrofurano (10 ml) y metanol (10 ml), se añadió borohidruro de sodio (0,17 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después de la evaporación del disolvente a presión reducida, el residuo se extrajo con agua y acetato de etilo. La capa de acetato de etilo obtenida se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,95 g, 88 %).

RMN de ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 0,95 (t, J = 7,3 Hz, 3 H) 1,21 - 1,71 (m, 6 H) 1,88 - 1,99 (m, 2 H) 2,52 - 2,65 (m, 2 H) 2,92 - 3,01 (m, 2 H) 3,41 - 3,54 (m, 1 H) 4,02 (s, 2 H) 4,64 (d, J = 4,5 Hz, 1 H) 4,87 (t, J = 12,2 Hz, 1 H) 7,21 - 7,45 (m, 3 H) 7,55 - 7,66 (m, 2 H) 7,76 - 7,85 (m, 1 H) 7,96 (d, J = 7,7, 0,9 Hz, 1 H) 8,19 (s, 1 H)

Ejemplo de referencia 232

20 2'-fluoro-4'-{[4-{trans-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)ciclohexil}-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo

A una mezcla de 2'-fluoro-4'-{[4-(4-hidrox ciclohexil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo (0,95 g), acetato de rodio (I) (0,007 g) y tolueno (20 ml) se añadió gota a gota diazoacetato de etilo (0,96 ml) a 80 °C, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice. El residuo que se obtuvo se disolvió en tetrahidrofurano (15 ml), y se añadió a temperatura ambiente bromuro de metilmagnesio (solución de tetrahidrofurano 1,0 M, 5,8 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h, se añadió ácido clorhídrico 1 N, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo obtenida se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo que se obtuvo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,25 g, 23 %).

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,95 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,07 (s, 6 H), 1,22 - 1,38 (m, 2 H), 1,53 - 1,77 (m, 4 H), 2,06 - 2,15 (m, 2 H), 2,52 - 2,68 (m, 2 H), 2,92 - 3,01 (m, 2 H), 3,20 (s, 2 H), 3,25 - 3,37 (m, 1 H), 4,02 (s, 2 H), 4,22 (s, 1 H), 4,82 - 4,99 (m, 1 H), 7,22 - 7,45 (m, 3 H), 7,54 - 7,66 (m, 2 H), 7,80 (t, J = 7,7 Hz, 1 H), 7,96 (dd, J = 7,7, 0,9 Hz, 1 H), 8,19 (s, 1 H)

Ejemplo de referencia 233

4'-{[7-butil-4-{trans-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)ciclohexil}-5-oxo-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo

A una mezcla de 4'-{[7-butil-4-(4-hidrox ciclohexil)-5-oxo-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo (0,61 g), acetato de rodio (I) (0,006 g) y tolueno (30 ml) se añadió gota a gota diazoacetato de etilo (0,62 ml) a 80 °C, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice. El residuo que se obtuvo se disolvió en tetrahidrofurano (15 ml), y se añadió a temperatura ambiente bromuro de metilmagnesio (solución de tetrahidrofurano 1,0 M, 1,9 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h, se añadió ácido clorhídrico 1 N, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo obtenida se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo que se obtuvo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,22 g, 31 %).

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,82 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,07 (s, 6 H), 1,21 - 1,56 (m, 6 H), 1,65 - 1,76 (m, 2 H), 2,06 - 2,16 (m, 2 H), 2,53 - 2,65 (m, 2 H), 2,91 - 3,03 (m, 2 H), 3,20 (s, 2 H), 3,99 (s, 2 H), 4,23 (s, 1 H), 4,92 (t, J = 12,4 Hz, 1 H), 7,37 - 7,43 (m, 2 H), 7,46 - 7,62 (m, 4 H), 7,74 - 7,81 (m, 1 H), 7,91 (d, J = 0,9 Hz, 1 H), 8,18 (s, 1 H)

Ejemplo de referencia 234

3'-fluoro-4'-([4-{trans-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)ciclohexil}-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil)bifenil-2-carbonitrilo

A una mezcla de 3'-fluoro-4'-([4-(trans-4-hidroxiciclohexil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil)bifenil-2-carbonitrilo (0,71 g), acetato de rodio (I) (0,006 g) y tolueno (30 ml) se añadió gota a gota diazoacetato de etilo (0,71 ml) a 80 °C, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice. El residuo que se obtuvo se disolvió en tetrahidrofurano (15 ml), y se añadió a temperatura ambiente bromuro de metilmagnesio (solución de tetrahidrofurano 1,0 M, 2,2 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h, se añadió ácido clorhídrico 1 N, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo obtenida se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo que se obtuvo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,18 g, 22 %).

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,95 (t, J = 7,3 Hz, 3 H) 1,07 (s, 6 H) 1,21 - 1,37 (m, 2 H) 1,56 - 1,75 (m, 4 H) 2,04 - 2,16 (m, 2 H) 2,51 - 2,65 (m, 2 H) 2,92 - 3,01 (m, 2 H) 3,19 (s, 2 H) 3,24 - 3,35 (m, 1 H) 3,97 (s, 2 H) 4,22 (s, 1 H) 4,81 - 4,97 (m, 1 H) 7,25 - 7,49 (m, 3 H) 7,55 - 7,68 (m, 2 H) 7,75 - 7,83 (m, 1 H) 7,95 (dd, J = 7,7, 0,9 Hz, 1 H) 8,20 (s, 1 H)

Ejemplo de referencia 235

4'-([4-{trans-4-[2-(metilsulfanil)etoxi]ciclohexil}-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil)bifenil-2-carbonitrilo

Una mezcla de 4'-([4-{trans-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)ciclohexil}-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil)bifenil-2-carbonitrilo (0,2 g), cloruro de p-toluenosulfonilo (0,089 g), trietilamina (0,066 ml), 4-dimetilaminopiridina (0,005 g) y acetonitrilo (10 ml) se agitó durante 4 h. La mezcla de reacción se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo que se obtuvo se disolvió en acetonitrilo (15 ml), se añadió tiometilato de sodio (solución acuosa al 15 %, 1,8 g), y la mezcla se agitó a 50 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo que se obtuvo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,2 g, 94 %).

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,95 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,21 - 1,37 (m, 2 H), 1,52 - 1,76 (m, 4 H), 2,05 - 2,15 (m, 5 H), 2,55 - 2,68 (m, 4 H), 2,91 - 3,02 (m, 2 H), 3,32 - 3,41 (m, 1 H), 3,61 (t, J = 6,8 Hz, 2 H), 3,99 (s, 2 H), 4,82 - 4,99 (m, 1 H), 7,38 - 7,44 (m, 2 H), 7,46 - 7,62 (m, 4 H), 7,73 - 7,82 (m, 1 H), 7,92 (d, J = 0,8 Hz, 1 H), 8,18 (s, 1 H)

Ejemplo de referencia 236

2-[(trans-4-{6-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-2-metil-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il]ciclohexil}oxi]-1,1-dimetilacetato de etilo

Una mezcla de 4'-([4-{trans-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)ciclohexil}-2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil)bifenil-2-carbonitrilo (0,2 g), anhídrido acético (5 ml) y piridina (5 ml) se agitó a 120 °C durante 6 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con ácido clorhídrico 1 N y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo que se obtuvo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,1 g, 47 %).

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,94 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,22 - 1,39 (m, 8 H), 1,51 - 1,74 (m, 4 H), 1,93 (s, 3 H), 2,03 - 2,14 (m, 2 H), 2,36 (s, 3 H), 2,52 - 2,63 (m, 2 H), 2,86 - 2,96 (m, 2 H), 3,23 - 3,31 (m, 1 H), 3,57 (s, 2 H), 3,97 (s, 2 H), 4,81 - 4,95 (m, 1 H), 7,35 - 7,43 (m, 2 H), 7,45 - 7,62 (m, 4 H), 7,73 - 7,81 (m, 1 H), 7,90 - 7,96 (m, 1 H)

Ejemplo de referencia 237

4'-([7-butil-4-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il)-2-metil-5-oxo-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil)bifenil-2-carbonitrilo

Una mezcla de 2-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-3-oxoheptanoato de metilo (15 g), N-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il)-5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-amina (5 g), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (1,4 ml) y N,N-dietilanilina (80 ml) se agitó a 180 °C durante 16 h. La mezcla de reacción obtenida se diluyó con acetato de etilo, se lavó 3 veces con ácido clorhídrico 1 N y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (6,4 g, 57 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,83 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,28 - 1,84 (m, 10 H), 2,37 (s, 3 H), 2,68 - 2,87 (m, 2 H), 2,88 - 2,97 (m, 2 H), 3,82 - 4,00 (m, 6 H), 4,93 (t, J = 12,3 Hz, 1 H), 7,36 - 7,42 (m, 2 H), 7,44 - 7,61 (m, 4 H), 7,73 - 7,83 (m, 1 H), 7,93 (d, J = 8,0 Hz, 1 H)

Ejemplo de referencia 238

- 5 4'-[[7-butil-4-(trans-4-hidrox ciclohexil)-2-metil-5-oxo-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo

Una mezcla de 4'-[[7-butil-4-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il)-2-metil-5-oxo-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo (6,4 g), ácido clorhídrico 3 N (40 ml) y tetrahidrofurano (40 ml) se agitó a 80 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo que se obtuvo se disolvió en tetrahidrofurano (30 ml) y metanol (30 ml), se añadió borohidruro de sodio (0,67 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después de la evaporación del disolvente a presión reducida, el residuo se extrajo con agua y acetato de etilo. La capa de acetato de etilo obtenida se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (4,9 g, 83 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,83 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,19 - 1,69 (m, 8 H), 1,88 - 2,00 (m, 2 H), 2,36 (s, 3 H), 2,51 - 2,64 (m, 2 H), 2,87 - 2,97 (m, 2 H), 3,39 - 3,55 (m, 1 H), 3,96 (s, 2 H), 4,65 (d, J = 4,2 Hz, 1 H), 4,83 (t, J = 11,9 Hz, 1 H), 7,34 - 7,42 (m, 2 H), 7,45 - 7,62 (m, 4 H), 7,78 (t, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,93 (d, J = 7,2 Hz, 1 H)

20 Ejemplo de referencia 239

4'-[[7-butil-4-[[trans-4-(2-hidroxi-1,2-dimetilpropoxi)ciclohexil]-2-metil-5-oxo-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo

A una mezcla de 4'-[[7-butil-4-(trans-4-hidrox ciclohexil)-2-metil-5-oxo-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo (0,45 g), acetato de rodio (I) (0,004 g) y tolueno (5,0 ml) se añadió gota a gota 3-etoxi-2-metil-3-oxopropano-1-diazonio (0,72 l) a 80 °C, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice. El residuo que se obtuvo se disolvió en tetrahidrofurano (10 ml), y se añadió a temperatura ambiente bromuro de metilmagnesio (solución de tetrahidrofurano 1,0 M, 2,5 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h, se añadió ácido clorhídrico 1 N, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo obtenida se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo que se obtuvo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,33 g, 63 %).

35 RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,91 - 1,09 (m, 12 H), 1,21 - 1,73 (m, 8 H), 2,01 - 2,15 (m, 2 H), 2,36 (s, 3 H), 2,52 - 2,66 (m, 2 H), 2,85 - 2,97 (m, 2 H), 3,25 (c, J = 6,1 Hz, 1 H), 3,33 - 3,42 (m, 1 H), 3,97 (s, 1 H), 4,07 (s, 1 H), 4,79 - 4,93 (m, 1 H), 7,38 (d, J = 8,3 Hz, 2 H), 7,45 - 7,61 (m, 4 H), 7,73 - 7,82 (m, 1 H), 7,93 (d, J = 7,6 Hz, 1 H)

Ejemplo de referencia 240

3'-fluoro-4'-[[4-(trans-4-hidrox ciclohexil)-2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo

40 Una mezcla de 4'-[[4-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]-3'-fluorobifenil-2-carbonitrilo (14 g), ácido clorhídrico 3 N (50 ml) y tetrahidrofurano (50 ml) se agitó a 80 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo que se obtuvo se disolvió en tetrahidrofurano (40 ml) y metanol (40 ml), se añadió borohidruro de sodio (1,5 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después de la evaporación del disolvente a presión reducida, el residuo se extrajo con agua y acetato de etilo. La capa de acetato de etilo obtenida se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (12 g, 93 %).

50 RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,94 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,12 - 1,98 (m, 8 H), 2,37 (s, 3 H), 2,50 - 2,62 (m, 2 H), 2,85 - 2,98 (m, 2 H), 3,38 - 3,55 (m, 1 H), 3,94 (s, 2 H), 4,64 (d, J = 4,5 Hz, 1 H), 4,81 (t, J = 12,1 Hz, 1 H), 7,24 - 7,38 (m, 2 H), 7,45 (d, J = 11,0 Hz, 1 H), 7,54 - 7,67 (m, 2 H), 7,79 (t, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,95 (d, J = 7,6 Hz, 1 H)

Ejemplo de referencia 241

3'-fluoro-4'-([4-(trans-4-(2-hidroxi-1,2-dimetilpropoxi)ciclohexil)-2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil)bifenil-2-carbonitrilo

- 5 A una mezcla de 3'-fluoro-4'-([4-(trans-4-hidroxyciclohexil)-2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil)bifenil-2-carbonitrilo (0,46 g), acetato de rodio (I) (0,004 g) y tolueno (10 ml) se añadió gota a gota 3-etoxi-2-metil-3-oxopropano-1-diazonio (0,69 ml) a 80 °C, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice. El residuo que se obtuvo se disolvió en tetrahidrofurano (10 ml), y se añadió a temperatura ambiente bromuro de metilmagnesio (solución de tetrahidrofurano 1,0 M, 2,5 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h,
- 10 se añadió ácido clorhídrico 1 N, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo obtenida se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo que se obtuvo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,27 g, 50 %).

- 15 RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,90 - 1,10 (m, 12 H), 1,21 - 1,38 (m, 2 H), 1,53 - 1,72 (m, 4 H), 2,00 - 2,15 (m, 2 H), 2,37 (s, 3 H), 2,52 - 2,65 (m, 2 H), 2,86 - 2,96 (m, 2 H), 3,24 (c, J = 6,4 Hz, 1 H), 3,34 - 3,42 (m, 1 H), 3,94 (s, 2 H), 4,06 (s, 1 H), 7,25 - 7,66 (m, 5 H), 7,76 - 7,82 (m, 1 H), 7,95 (d, J = 7,6 Hz, 1 H)

Ejemplo de referencia 242

Ácido 2-[(trans-4-{6-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il]ciclohexil)oxi]propanoico

- 20 A una mezcla de 4'-[4-(trans-4-hidroxyciclohexil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil)bifenil-2-carbonitrilo (4 g), acetato de rodio (I) (0,028 g) y tolueno (70 ml) se añadió gota a gota una solución (10 ml) de 3-etoxi-2-metil-3-oxopropano-1-diazonio (5,5 ml) en tolueno a 80 °C, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice. El residuo que se obtuvo se disolvió en tetrahidrofurano (20 ml) y metanol (20 ml), y se
- 25 añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N (20 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h, se añadió una solución acuosa de ácido clorhídrico 1 N, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo obtenida se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo que se obtuvo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (4,1 g, 89 %).
- 30 RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,95 (t, J = 7,4 Hz, 3 H), 1,26 (d, J = 6,8 Hz, 3 H), 1,37 - 1,75 (m, 6 H), 2,20 - 2,18 (m, 2 H), 2,51 - 2,65 (m, 2 H), 2,91 - 3,02 (m, 2 H), 3,33 - 3,44 (m, 1 H), 3,99 (s, 2 H), 4,05 - 4,14 (m, 1 H), 4,91 (t, J = 12,1 Hz, 1 H), 7,38 - 7,44 (m, 2 H), 7,46 - 7,62 (m, 4 H), 7,73 - 7,81 (m, 1 H), 7,93 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 8,18 (s, 1 H), 12,47 (s. a., 1 H)

Ejemplo de referencia 243

- 35 2-[(trans-4-{6-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il]ciclohexil)oxi]propanamida

- Una mezcla de ácido 2-[(trans-4-{6-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il]ciclohexil)oxi]propanoico (1,1 g), sal de amonio de 1-hidroxibenzotriazol (0,42 g), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0,47 g) y N,N-dimetilformamida (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante
- 40 15 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con ácido clorhídrico diluido y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,8 g, 73 %).

- 45 RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,95 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,21 (d, J = 6,6 Hz, 3 H), 1,26 - 1,77 (m, 6 H), 2,04 - 2,17 (m, 2 H), 2,52 - 2,67 (m, 2 H), 2,93 - 3,02 (m, 2 H), 3,30 - 3,40 (m, 1 H), 3,90 (c, J = 6,8 Hz, 1 H), 4,00 (s, 2 H), 4,85 - 4,98 (m, 1 H), 7,14 (s, 2 H), 7,38 - 7,44 (m, 2 H), 7,45 - 7,62 (m, 4 H), 7,74 - 7,82 (m, 1 H), 7,89 - 7,98 (m, 1 H), 8,18 (s, 1 H)

Ejemplo de referencia 244

3'-fluoro-4'-[5-oxo-4-(4-oxociclohexil)-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]-pirimidin-6-il]metilbifenil-2-carbonitrilo

- 50 Una mezcla de 4'-[4-(1,4-dioxaespiro[4.5]dec-8-il)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]-3'-fluorobifenil-2-carbonitrilo (3,1 g), ácido p-toluenosulfónico monohidrato (0,1 g), metanol (50 ml) y tetrahidrofurano (50 ml) se agitó a 60 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo que se obtuvo se disolvió en acetona (20 ml), se añadió ácido clorhídrico 1 N (20 ml), y la mezcla se agitó a temperatura

ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (2,1 g, 76 %).

- 5 RMN de ^1H (300 MHz, CLOROFORMO- d) δ 1,08 (t, $J = 7,3$ Hz, 3 H) 1,65 - 1,81 (m, 2 H) 2,03 - 2,13 (m, 2 H) 2,51 - 2,61 (m, 4 H) 3,01 - 3,17 (m, 4 H) 4,04 (s, 2 H) 5,49 - 5,62 (m, 1 H) 7,22 - 7,29 (m, 2 H) 7,36 - 7,52 (m, 3 H) 7,61 - 7,68 (m, 1 H) 7,74 - 7,80 (m, 1 H) 7,91 (s, 1 H)

Ejemplo de referencia 245

- 10 3'-fluoro-4'-({5-oxo-7-propil-4-[(3a'R,6a'S)-tetrahidroespiro[ciclohexano-1,2'-furo[3,4-d][1,3]dioxol]-4-il]-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil)bifenil-2-carbonitrilo

Una mezcla de 3'-fluoro-4'-[5-oxo-4-(4-oxociclohexil)-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil)bifenil-2-carbonitrilo (1 g), tetrahidrofuran-3,4-diol (0,26 g), ácido p-toluenosulfónico monohidrato (0,005 g) y tolueno (50 ml) se sometió a una reacción de deshidratación azeotrópica mediante agitación a 110 °C durante 3 h en un recipiente de reacción equipado con una trampa de Dean-Stark. La mezcla de reacción se concentró, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (1,3 g, 100 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,95 (t, $J = 7,35$ Hz, 3 H) 1,41 - 1,99 (m, 8 H) 2,65 - 2,87 (m, 2 H) 2,92 - 3,01 (m, 2 H) 3,32 - 3,39 (m, 2 H) 3,78 - 4,00 (m, 4 H) 4,74 - 4,84 (m, 2 H) 4,87 - 5,01 (m, 1 H) 7,26 - 7,48 (m, 3 H) 7,55 - 7,66 (m, 2 H) 7,75 - 7,83 (m, 1 H) 7,95 (dd, $J = 7,72, 0,94$ Hz, 1 H) 8,22 (s, 1 H)

- 20 Ejemplo de referencia 246

3'-fluoro-4'-[4-(trans-4-[(3R,4S)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il]oxi)ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil)bifenil-2-carbonitrilo

- 25 Una mezcla de 3'-fluoro-4'-({5-oxo-7-propil-4-[(3a'R,6a'S)-tetrahidroespiro[ciclohexano-1,2'-furo[3,4-d][1,3]dioxol]-4-il]-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil)bifenil-2-carbonitrilo (1,3 g), cianoborohidruro de sodio (2,9 g), complejo de trifluoruro de boro - éter dietílico (5,9 ml) y tetrahidrofurano (50 ml) se agitó a 70 °C durante 2 días. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,39 g, 30 %).

- 30 RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,95 (t, $J = 7,4$ Hz, 3 H) 1,25 - 1,75 (m, 6 H) 2,07 - 2,22 (m, 2 H) 2,53 - 2,67 (m, 2 H) 2,91 - 3,02 (m, 2 H) 3,28 - 4,15 (m, 9 H) 4,54 (d, $J = 5,1$ Hz, 1 H) 4,81 - 4,96 (m, 1 H) 7,26 - 7,50 (m, 3 H) 7,55 - 7,67 (m, 2 H) 7,75 - 7,84 (m, 1 H) 7,92 - 8,00 (m, 1 H) 8,20 (s, 1 H)

Ejemplo de referencia 247

- 35 3'-fluoro-4'-[5-oxo-4-(trans-4-[(3R)-4-oxotetrahidrofuran-3-il]oxi)ciclohexil]-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil)bifenil-2-carbonitrilo

- 40 3'-fluoro-4'-[4-(trans-4-[(3R,4S)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il]oxi)ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil)bifenil-2-carbonitrilo (0,39 g) se disolvió en acetonitrilo (10 ml), se añadió 1,1,1-triacetoxi-1,1-dihidro-1,2-benzodioxol-3(1H)-ona (0,45 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Se añadieron una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y tiosulfato de sodio a la mezcla de reacción, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo que se obtuvo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,18 g, 45 %).

- 45 RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,07 (t, $J = 7,4$ Hz, 3 H) 1,41 - 1,90 (m, 6 H) 2,10 - 2,34 (m, 2 H) 2,65 - 2,84 (m, 2 H) 3,00 - 3,09 (m, 2 H) 3,68 - 4,21 (m, 7 H) 4,38 - 4,47 (m, 1 H) 4,99 - 5,15 (m, 1 H) 7,22 - 7,30 (m, 2 H) 7,34 - 7,52 (m, 3 H) 7,61 - 7,69 (m, 1 H) 7,76 (d, $J = 7,6$ Hz, 1 H) 7,92 (s, 1 H)

Ejemplo de referencia 248

3'-fluoro-4'-[4-(trans-4-[(4-hidroxi-4-metiltetrahidrofuran-3-il]oxi)ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil)bifenil-2-carbonitrilo

- 50 3'-fluoro-4'-[5-oxo-4-(trans-4-[(3R)-4-oxotetrahidrofuran-3-il]oxi)ciclohexil]-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil)bifenil-2-carbonitrilo (0,18 g) se disolvió en tetrahidrofurano (10 ml) y se añadió a temperatura ambiente bromuro de metilmagnesio (solución de tetrahidrofurano 1,0 M, 0,95 ml). La mezcla de reacción se agitó

durante 3 h, se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo obtenida se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo que se obtuvo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,077 g, 42 %).

RMN de ^1H (300 MHz, CLOROFORMO- d) δ 1,07 (t, $J = 7,3$ Hz, 3 H) 1,34 (s, 3 H) 1,42 - 1,87 (m, 6 H) 2,06 - 2,27 (m, 2 H) 2,62 - 2,80 (m, 2 H) 3,00 - 3,09 (m, 3 H) 3,49 - 3,78 (m, 4 H) 3,99 - 4,08 (m, 3 H) 5,00 - 5,15 (m, 1 H) 7,22 - 7,29 (m, 2 H) 7,33 - 7,50 (m, 3 H) 7,64 (t, $J = 7,6$ Hz, 1 H) 7,66 (d, $J = 7,7$ Hz, 1 H) 7,91 (s, 1 H)

Ejemplo de referencia 249

4'-[4-(1,4-dioxaespiro[4.5]dec-8-il)-2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]-4-fluorobifenil-2-carbonitrilo

Una mezcla de 2-[(2'-ciano-4'-fluorobifenil-4-il)metil]-3-oxohexanoato de etilo (2,9 g), N-(1,4-dioxaespiro[4.5]dec-8-il)-5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-amina (0,93 g), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,29 ml) y N,N-dietilanilina (30 ml) se agitó a 180 °C durante 16 h. La mezcla de reacción obtenida se diluyó con acetato de etilo, se lavó 3 veces con ácido clorhídrico 1 N y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (1,1 g, 48 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,94 (t, $J = 7,3$ Hz, 3 H) 1,51 - 1,84 (m, 8 H) 2,36 (s, 3 H) 2,67 - 2,97 (m, 4 H) 3,81 - 3,99 (m, 6 H) 4,92 (t, $J = 12,4$ Hz, 1 H) 7,36 - 7,50 (m, 4 H) 7,57 - 7,72 (m, 2 H) 7,94 (dd, $J = 8,7, 1,9$ Hz, 1 H)

Ejemplo de referencia 250

4'-[4-(2,3-dimetil-1,4-dioxaespiro[4.5]dec-8-il)-2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]-4-fluorobifenil-2-carbonitrilo

Una mezcla de 4'-[4-(1,4-dioxaespiro[4.5]dec-8-il)-2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]-4-fluorobifenil-2-carbonitrilo (1,1 g), ácido clorhídrico 3 N (30 ml) y tetrahidrofurano (30 ml) se agitó a 70 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo que se obtuvo se disolvió en tolueno (30 ml), se añadieron 2,3-dimetilpropano-1,3-diol (0,2 g) y ácido p-toluenosulfónico monohidrato (0,004 g), y la mezcla se sometió a una reacción de deshidratación azeotrópica mediante agitación a 110 °C durante 3 h en un recipiente de reacción equipado con una trampa de Dean-Stark. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (1,3 g, 100 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,94 (t, $J = 7,4$ Hz, 3 H) 1,01 - 1,25 (m, 6 H) 1,37 - 1,97 (m, 8 H) 2,36 (s, 3 H) 2,66 - 2,84 (m, 2 H) 2,87 - 2,97 (m, 2 H) 3,54 - 4,30 (m, 4 H) 4,87 (t, $J = 12,5$ Hz, 1 H) 7,34 - 7,51 (m, 4 H) 7,59 - 7,72 (m, 2 H) 7,94 (dd, $J = 8,5, 2,1$ Hz, 1 H)

Ejemplo de referencia 251

4'-[4-(1,4-dioxaespiro[4.5]dec-8-il)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo

A una solución de N-(1,4-dioxaespiro[4.5]dec-8-il)-1H-pirazol-5-amina (11,8 g) y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (1,6 ml) en N,N-dietilanilina (60 ml) se añadió gota a gota una solución de 2-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-3-oxohexanoato de etilo (24 g) en N,N-dietilanilina (40 ml) a 180 °C. La mezcla se agitó durante 3 h y se dejó enfriar a temperatura ambiente, y se añadieron acetato de etilo y agua. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó, de manera sucesiva, con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como un sólido amorfo de color amarillo pálido (19,5 g, 73 %).

RMN de ^1H (300 MHz, CLOROFORMO- d) δ 1,06 (t, $J = 7,5$ Hz, 3 H), 1,65 - 1,92 (m, 8 H), 2,48 - 2,68 (m, 2 H), 3,02 - 3,12 (m, 2 H), 3,94 - 4,06 (m, 6 H), 5,23 (s, 1 H), 6,18 (d, $J = 2,1$ Hz, 1 H), 7,34 - 7,48 (m, 6 H), 7,56 - 7,64 (m, 1 H), 7,68 - 7,75 (m, 2 H)

Ejemplo de referencia 252

4-fluoro-4'-[4-[trans-4-(2-hidroxi-1,2-dimetilpropoxi)ciclohexil]-2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo

Una mezcla de 4'-[4-(2,3-dimetil-1,4-dioxaespiro[4.5]dec-8-il)-2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]-4-fluorobifenil-2-carbonitrilo (1,3 g), cianoborohidruro de sodio (0,71 g), complejo de trifluoruro de boro - éter dietílico (1,4 ml) y tetrahidrofurano (30 ml) se agitó a 40 °C durante 40 h. La mezcla de reacción se

diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo que se obtuvo por purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice se disolvió en acetonitrilo (20 ml), se añadió 1,1,1-triacetoxi-1,1-dihidro-1,2-benzodioxol-3(1H)-ona (0,96 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Se añadieron una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y tiosulfato de sodio a la mezcla de reacción, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo que se obtuvo por purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice se disolvió en tetrahidrofurano (10 ml), y se añadió a temperatura ambiente bromuro de metilmagnesio (solución de tetrahidrofurano 1,0 M, 0,65 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 3 h, se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo obtenida se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo que se obtuvo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,24 g, 18 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,93 (t, J = 7,2 Hz, 3 H) 1,14 - 1,21 (m, 9 H) 1,25 - 1,74 (m, 6 H) 2,04 - 2,13 (m, 2 H) 2,35 (s, 3 H) 2,52 - 2,64 (m, 2 H) 2,86 - 2,96 (m, 2 H) 3,22 - 3,40 (m, 1 H) 3,93 - 4,09 (m, 3 H) 4,88 (t, J = 11,9 Hz, 1 H) 7,35 - 7,49 (m, 4 H) 7,59 - 7,71 (m, 2 H) 7,94 (dd, J = 8,7, 2,3 Hz, 1 H)

Ejemplo de referencia 253

2-[(trans-4-{6-[(2'-ciano-3-fluorobifenil-4-il)metil]-2-metil-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclohexil)oxi]propanamida

A una mezcla de 3'-fluoro-4'-[4-(trans-4-hidroxyciclohexil)-2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo (1 g), acetato de rodio (I) (0,009 g) y tolueno (20 ml) se añadió gota a gota 3-etoxi-2-metil-3-oxopropano-1-diazonio (1,5 ml) a 80 °C, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró, y el residuo que se obtuvo por purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice se disolvió en tetrahidrofurano (10 ml) y metanol (10 ml). Se añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N (10 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se añadió ácido clorhídrico 1 N a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo obtenida se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo que se obtuvo se disolvió en N,N-dimetilformamida (10 ml), se añadieron sal de amonio de 1-hidroxibenzotriazol (0,21 g) y clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0,3 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con ácido clorhídrico diluido y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,37 g, 65 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,93 (t, J = 7,3 Hz, 3 H) 1,18 - 1,47 (m, 5 H) 1,53 - 1,74 (m, 4 H) 2,04 - 2,17 (m, 2 H) 2,37 (s, 3 H) 2,49 - 2,64 (m, 2 H) 2,88 - 2,96 (m, 2 H) 3,27 - 3,41 (m, 1 H) 3,85 - 3,98 (m, 3 H) 4,87 (t, J = 12,2 Hz, 1 H) 7,14 (s a, 2 H) 7,25 - 7,48 (m, 3 H) 7,56 - 7,65 (m, 2 H) 7,75 - 7,83 (m, 1 H) 7,95 (d, J = 7,3 Hz, 1 H)

Ejemplo de referencia 254

4'-[4-(6,13-dioxadispiro[3.2.5.2]tetradec-10-il)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}-3'-fluorobifenil-2-carbonitrilo

Una mezcla de 3'-fluoro-4'-[5-oxo-4-(4-oxociclohexil)-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo (3,5 g), ciclobutano-1,1-diildimetanol (1 g), ácido p-toluenosulfónico monohidrato (0,014 g) y tolueno (60 ml) se sometió a una reacción de deshidratación azeotrópica mediante agitación a 110 °C durante 16 h en un recipiente de reacción equipado con una trampa de Dean-Stark. La mezcla de reacción se concentró, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (3,6 g, 86 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,95 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,28 - 1,90 (m, 12 H), 2,28 (d, J = 13,2 Hz, 2 H), 2,59 - 2,77 (m, 2 H), 2,91 - 3,01 (m, 2 H), 3,70 (d, J = 8,1 Hz, 4 H), 3,97 (s, 2 H), 4,83 - 5,01 (m, 1 H), 7,25 - 7,48 (m, 3 H), 7,55 - 7,66 (m, 2 H), 7,75 - 7,84 (m, 1 H), 7,95 (dd, J = 7,7, 0,9 Hz, 1 H), 8,21 (s, 1 H)

Ejemplo de referencia 255

3'-fluoro-4'-[4-(trans-4-{1-(1-hidroxietil)ciclobutil}metoxi)ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo

Una mezcla de 4'-[4-(6,13-dioxadispiro[3.2.5.2]tetradec-10-il)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}-3'-fluorobifenil-2-carbonitrilo (3,6 g), cianoborohidruro de sodio (5,3 g), complejo de trifluoruro de boro - éter dietílico (3,1 ml) y tetrahidrofurano (150 ml) se agitó a 50 °C durante 24 h. La mezcla de reacción se diluyó con

acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo que se obtuvo por purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice se disolvió en acetonitrilo (30 ml), se añadió 1,1,1-triacetoxi-1,1-dihidro-1,2-benzodioxol-3(1H)-ona (3,4 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Se añadieron una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y tiosulfato de sodio a la mezcla de reacción, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo que se obtuvo por purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice se disolvió en tetrahydrofurano (20 ml), y se añadió a temperatura ambiente bromuro de metilmagnesio (solución de tetrahydrofurano 1,0 M, 4,5 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h, se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo obtenida se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo que se obtuvo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,72 g, 19 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,91 - 1,00 (m, 5 H) 1,21 - 1,37 (m, 2 H) 1,49 - 2,17 (m, 12 H) 2,51 - 2,66 (m, 2 H) 2,91 - 3,02 (m, 2 H) 3,22 - 3,32 (m, 1 H) 3,36 - 3,52 (m, 2 H) 3,57 - 3,67 (m, 1 H) 3,98 (s, 2 H) 4,28 (d, J = 5,30 Hz, 1 H) 4,90 (t, J = 12,12 Hz, 1 H) 7,26 - 7,39 (m, 2 H) 7,42 - 7,49 (m, 1 H) 7,55 - 7,66 (m, 2 H) 7,75 - 7,83 (m, 1 H) 7,95 (d, J = 7,57 Hz, 1 H) 8,20 (s, 1 H)

Ejemplo de referencia 256

4'-[(4-{trans-4-[(1-acetilciclobutil)metoxi]ciclohexil}-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]-3'-fluorobifenil-2-carbonitrilo

3'-fluoro-4'-[(4-{trans-4-[(1-(1-hidroxietil)ciclobutil)metoxi]ciclohexil}-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo (0,72 g) se disolvió en acetonitrilo (20 ml), se añadió 1,1,1-triacetoxi-1,1-dihidro-1,2-benzodioxol-3(1H)-ona (0,77 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Se añadieron una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y tiosulfato de sodio a la mezcla de reacción, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo que se obtuvo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,65 g, 89 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,95 (t, J = 7,38 Hz, 3 H) 1,18 - 1,34 (m, 2 H) 1,54 - 1,95 (m, 8 H) 2,03 - 2,13 (m, 5 H) 2,17 - 2,29 (m, 2 H) 2,52 - 2,64 (m, 2 H) 2,91 - 3,01 (m, 2 H) 3,25 - 3,39 (m, 1 H) 3,77 (s, 2 H) 3,97 (s, 2 H) 4,81 - 4,96 (m, 1 H) 7,25 - 7,39 (m, 2 H) 7,42 - 7,50 (m, 1 H) 7,55 - 7,67 (m, 2 H) 7,75 - 7,83 (m, 1 H) 7,95 (d, J = 7,57 Hz, 1 H) 8,20 (s, 1 H)

Ejemplo de referencia 257

3'-fluoro-4'-[(4-{trans-4-[(1-hidroxyciclobutil)metoxi]ciclohexil}-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo

A una mezcla de 4'-[(4-{trans-4-[(1-acetilciclobutil)metoxi]ciclohexil}-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]-3'-fluorobifenil-2-carbonitrilo (0,3 g), peróxido de hidrógeno agua al 30 % (2,1 g) y cloroformo (10 ml) se añadió de manera gradual anhídrido del ácido trifluoroacético (2,1 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla de reacción se calentó a 60 °C y se agitó durante 24 h. Se añadieron hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado y tiosulfato de sodio a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo que se obtuvo se disolvió en tetrahydrofurano (5 ml) y metanol (5 ml), se añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N (5 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió una solución acuosa de ácido clorhídrico 1 N a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo que se obtuvo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,19 g, 65 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,95 (t, J = 7,2 Hz, 3 H) 1,21 - 1,76 (m, 8 H) 1,80 - 2,19 (m, 6 H) 2,51 - 2,66 (m, 2 H) 2,92 - 3,01 (m, 2 H) 3,32 - 3,43 (m, 3 H) 3,97 (s, 2 H) 4,81 - 4,97 (m, 2 H) 7,26 - 7,49 (m, 3 H) 7,55 - 7,66 (m, 2 H) 7,75 - 7,84 (m, 1 H) 7,95 (d, J = 6,8 Hz, 1 H) 8,20 (s, 1 H)

Ejemplo de referencia 258

3-metilidenociclobutanocarboxilato de propilo

Una mezcla de ácido 3-metilidenociclobutanocarboxílico (18 g), hidruro de sodio (6,9 g) y N,N-dimetilformamida (300 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 10 min, se añadió yoduro de propilo (17 ml), y la mezcla se agitó a

temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa de hidrogenosulfato de potasio al 5 % y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por destilación (45 - 50 °C, 2 mmHg) para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (16 g, 66 %).

- 5 RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,88 (t, J = 7,4 Hz, 3 H) 1,52 - 1,65 (m, 2 H) 2,78 - 2,94 (m, 4 H) 3,08 - 3,23 (m, 1 H) 4,00 (t, J = 6,7 Hz, 2 H) 4,76 - 4,83 (m, 2 H)

Ejemplo de referencia 259

3-oxociclobutanocarboxilato de propilo

- 10 Se inyectó gas de ozono en una solución (200 ml) de 3-metilidenociclobutanocarboxilato de propilo (15 g) en metanol a -78 °C durante 2 h. Se añadió sulfuro de dimetilo (21 g) a la mezcla de reacción a la misma temperatura, y la mezcla se calentó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla obtenida se concentró y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (13 g, 88 %).

- 15 RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,89 (t, J = 7,4 Hz, 3 H) 1,54 - 1,69 (m, 2 H) 3,17 - 3,40 (m, 5 H) 4,04 (t, J = 6,2 Hz, 2 H)

Ejemplo de referencia 260

3-(4H-1,2,4-triazol-3-ilamino)ciclobutanocarboxilato de propilo

- 20 A una solución (100 ml) de 1H-1,2,4-triazol-3-amina (6,7 g) y 3-oxociclobutanocarboxilato de propilo (14 g) en ácido acético se añadió cianoborohidruro de sodio (14 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo que se obtuvo se vertió en hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado, y la mezcla se extrajo con un disolvente mixto de acetato de etilo y alcohol isopropílico (3 : 1). El extracto obtenido se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (8,8 g, 49 %).

- 25 RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,83 - 0,93 (m, 3 H) 1,50 - 1,66 (m, 2 H) 2,00 - 2,58 (m, 4 H) 2,70 - 3,08 (m, 1 H) 3,82 - 4,19 (m, 3 H) 6,67 - 7,57 (m, 1 H) 11,79 - 13,06 (m, 1 H)

Ejemplo de referencia 261

3-{6-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclobutanocarboxilato de propilo,

- 30 Una mezcla de 2-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-3-oxohexanoato de etilo (12 g), 3-(4H-1,2,4-triazol-3-ilamino)ciclobutanocarboxilato de propilo (4 g), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (1,2 ml) y N,N-dietilanilina (50 ml) se agitó a 180 °C durante 16 h. La mezcla de reacción obtenida se diluyó con acetato de etilo, se lavó 3 veces con ácido clorhídrico 1 N y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como una mezcla de isómeros geométricos (5 g, 55 %).

- 35 Una forma trans: RMN de ^1H (300 MHz, CLOROFORMO- d) δ 0,97 (t, J = 7,38 Hz, 3 H) 1,06 (t, J = 7,38 Hz, 3 H) 1,63 - 1,80 (m, 4 H) 2,61 - 2,73 (m, 2 H) 2,99 - 3,08 (m, 2 H) 3,32 - 3,52 (m, 3 H) 4,02 (s, 2 H) 4,11 (t, J = 6,63 Hz, 2 H) 5,82 - 5,95 (m, 1 H) 7,35 - 7,52 (m, 6 H) 7,59 - 7,66 (m, 1 H) 7,74 (d, J = 7,95 Hz, 1 H) 7,95 (s, 1 H)

- 40 Una forma cis: RMN de ^1H (300 MHz, CLOROFORMO- d) δ 0,97 (t, J = 7,38 Hz, 3 H) 1,05 (t, J = 7,38 Hz, 3 H) 1,61 - 1,79 (m, 4 H) 2,61 - 2,76 (m, 2 H) 2,87 - 3,09 (m, 3 H) 3,37 - 3,53 (m, 2 H) 4,02 (s, 2 H) 4,06 - 4,16 (m, 2 H) 5,31 - 5,48 (m, 1 H) 7,36 - 7,52 (m, 6 H) 7,58 - 7,66 (m, 1 H) 7,73 (d, J = 7,57 Hz, 1 H) 7,93 (s, 1 H)

Ejemplo de referencia 262

4'-[4-(trans-3-acetilciclobutil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo

- 45 Una mezcla de 3-{6-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclobutanocarboxilato de propilo (5 g), solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N (10 ml), metanol (10 ml) y tetrahidrofurano (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se ajustó a pH 4 con agua y ácido clorhídrico 1 N, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El extracto obtenido se disolvió en N,N-dimetilformamida (50 ml), se añadieron clorhidrato de N-metoximetanamina (1,4 g), 1-hidroxibenzotriazol (2,3 g), clorhidrato de 1-metil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (2,8 g) y trietilamina (2,1 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con ácido clorhídrico 1 N y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente

se evaporó a presión reducida. El residuo que se obtuvo por purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice se disolvió en tetrahidrofurano (20 ml), y se añadió a temperatura ambiente bromuro de metilmagnesio (solución de tetrahidrofurano 1,0 M, 8,1 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 3 h, se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo obtenida se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo que se obtuvo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (1,3 g, 28 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,95 (t, J = 7,3 Hz, 3 H) 1,51 - 1,72 (m, 2 H) 2,16 (s, 3 H) 2,41 - 2,49 (m, 2 H) 2,91 - 3,00 (m, 2 H) 3,15 - 3,31 (m, 2 H) 3,39 - 3,51 (m, 1 H) 3,99 (s, 2 H) 5,34 - 5,54 (m, 1 H) 7,37 - 7,62 (m, 6 H) 7,74 - 7,81 (m, 1 H) 7,93 (dd, J = 7,7, 0,9 Hz, 1 H) 8,23 (s, 1 H)

Ejemplo de referencia 263

4'-[[4-(cis-3-acetilciclobutil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo

Una mezcla de 3-{6-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclobutanocarboxilato de propilo (5 g), solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N (10 ml), metanol (10 ml) y tetrahidrofurano (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se ajustó a pH 4 con agua y ácido clorhídrico 1 N y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El extracto obtenido se disolvió en N,N-dimetilformamida (50 ml), se añadieron clorhidrato de N-metoximetanamina (1,4 g), 1-hidroxibenzotriazol (2,3 g), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (2,8 g) y trietilamina (2,1 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con ácido clorhídrico 1 N y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo que se obtuvo por purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice se disolvió en tetrahidrofurano (20 ml), y se añadió a temperatura ambiente bromuro de metilmagnesio (solución de tetrahidrofurano 1,0 M, 6,1 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 3 h, se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo obtenida se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo que se obtuvo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (2,2 g, 49 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,94 (t, J = 7,3 Hz, 3 H) 1,49 - 1,69 (m, 2 H) 2,11 (s, 3 H) 2,40 - 2,49 (m, 2 H) 2,89 - 3,23 (m, 5 H) 3,98 (s, 2 H) 5,28 - 5,43 (m, 1 H) 7,37 - 7,63 (m, 6 H) 7,72 - 7,82 (m, 1 H) 7,93 (dd, J = 7,7, 0,9 Hz, 1 H) 8,19 (s, 1 H)

Ejemplo de referencia 264

4'-[[4-(trans-3-hidroxiciclobutil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo

A una mezcla de 4'-[[4-(trans-3-acetilciclobutil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo (1,3 g), peróxido de hidrógeno agua al 30 % (3,5 g) y cloroformo (20 ml) se añadió de manera gradual anhídrido del ácido trifluoroacético (7,7 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla de reacción se calentó a 60 °C y se agitó durante 24 h. Se añadieron hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado y tiosulfato de sodio a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo que se obtuvo se disolvió en tetrahidrofurano (10 ml) y metanol (10 ml), se añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N (5 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió una solución acuosa de ácido clorhídrico 1 N a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo que se obtuvo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,28 g, 23 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,94 (t, J = 7,2 Hz, 3 H) 1,51 - 1,67 (m, 2 H) 2,11 - 2,24 (m, 2 H) 2,92 - 3,01 (m, 2 H) 3,15 - 3,28 (m, 2 H) 3,99 (s, 2 H) 4,42 - 4,54 (m, 1 H) 5,12 (d, J = 4,9 Hz, 1 H) 5,78 (t, J = 8,7 Hz, 1 H) 7,37 - 7,63 (m, 6 H) 7,73 - 7,81 (m, 1 H) 7,93 (d, J = 7,6 Hz, 1 H) 8,21 (s, 1 H)

Ejemplo de referencia 265

4'-[[4-(cis-3-hidroxiciclobutil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo

A una mezcla de 4'-[[4-(cis-3-acetilciclobutil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo (2,2 g), peróxido de hidrógeno agua al 30 % (5,9 g) y cloroformo (30 ml) se añadió de manera gradual anhídrido del ácido trifluoroacético (13 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla de reacción se calentó a 60 °C y se agitó durante 24 h. Se añadieron hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado y tiosulfato de sodio a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó

sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo que se obtuvo se disolvió en tetrahidrofurano (10 ml) y metanol (10 ml), se añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N (5 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió una solución acuosa de ácido clorhídrico 1 N a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo obtenida se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo que se obtuvo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,58 g, 27 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,94 (t, J = 7,3 Hz, 3 H) 1,51 - 1,68 (m, 2 H) 2,11 - 2,23 (m, 2 H) 2,91 - 3,02 (m, 2 H) 3,17 - 3,29 (m, 2 H) 3,99 (s, 2 H) 4,49 (t, J = 6,6 Hz, 1 H) 5,12 (s. a., 1 H) 5,70 - 5,86 (m, 1 H) 7,37 - 7,62 (m, 6 H), 7,74 - 7,81 (m, 1 H), 7,92 (d, J = 1,1 Hz, 1 H) 8,21 (s, 1 H)

Ejemplo de referencia 266

[(cis-3-{6-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclobutil)oxi]acetato de etilo

A una mezcla de 4'-{[4-(cis-3-hidroxiciclobutil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo (0,3 g), acetato de rodio (I) (0,003 g) y tolueno (20 ml) se añadió gota a gota diazoacetato de etilo (0,66 ml) a 80 °C, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo obtenido se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,2 g, 57 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,89 - 0,99 (m, 3 H) 1,14 - 1,25 (m, 3 H) 1,52 - 1,68 (m, 2 H) 2,56 - 2,66 (m, 2 H) 2,91 - 3,19 (m, 4 H) 3,85 - 4,19 (m, 7 H) 4,88 - 5,05 (m, 1 H) 7,38 - 7,62 (m, 4 H) 7,73 - 7,82 (m, 1 H) 7,93 (d, J = 7,6 Hz, 1 H) 8,22 (s, 1 H)

Ejemplo de referencia 267

4'-{[4-{[cis-3-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)ciclobutil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo

[(cis-3-{6-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclobutil)oxi]acetato de etilo (0,2 g) se disolvió en tetrahidrofurano (10 ml), y se añadió a temperatura ambiente bromuro de metilmagnesio (solución de tetrahidrofurano 1,0 M, 1,2 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 6 h, se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo obtenida se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo que se obtuvo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,15 g, 78 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,95 (t, J = 7,3 Hz, 3 H) 1,09 (s, 6 H) 1,53 - 1,68 (m, 2 H) 2,54 - 2,66 (m, 2 H) 2,91 - 3,08 (m, 4 H) 3,11 (s, 2 H) 3,76 - 3,88 (m, 1 H) 3,99 (s, 2 H) 4,31 (s, 1 H) 4,85 - 4,99 (m, 1 H) 7,38 - 7,63 (m, 6 H), 7,73 - 7,82 (m, 1 H) 7,93 (dd, J = 7,8, 0,8 Hz, 1 H) 8,21 (s, 1 H)

Ejemplo de referencia 268

[(trans-3-{6-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclobutil)oxi]acetato de etilo

A una mezcla de 4'-{[4-(trans-3-hidroxiciclobutil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo (0,28 g), acetato de rodio (I) (0,0028 g) y tolueno (10 ml) se añadió gota a gota diazoacetato de etilo (0,62 ml) a 80 °C, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró, y el residuo obtenido se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,056 g, 17 %).

RMN de ^1H (300 MHz, CLOROFORMO- d) δ 1,05 (t, J = 7,3 Hz, 3 H) 1,26 - 1,33 (m, 3 H) 1,65 - 1,78 (m, 2 H) 2,49 - 2,61 (m, 2 H) 2,97 - 3,06 (m, 2 H) 3,21 - 3,36 (m, 2 H) 4,02 (s, 2 H) 4,05 (s, 2 H) 4,19 - 4,28 (m, 2 H) 4,52 - 4,64 (m, 1 H) 5,82 - 5,99 (m, 1 H) 7,33 - 7,51 (m, 6 H) 7,58 - 7,67 (m, 1 H) 7,75 (dd, J = 7,7, 1,3 Hz, 1 H) 7,93 (s, 1 H)

Ejemplo de referencia 269.

4'-{[4-{[trans-3-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)ciclobutil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo

[(trans-3-{6-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclobutil)oxi]acetato de etilo (0,08 g) se disolvió en tetrahidrofurano (5 ml), y se añadió a temperatura ambiente bromuro de metilmagnesio (solución de tetrahidrofurano 1,0 M, 0,46 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 6 h, se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo obtenida se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo que se obtuvo se purificó por cromatografía en columna sobre

gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,056 g, 72 %).

RMN de ^1H (300 MHz, CLOROFORMO- d) δ 1,06 (t, $J = 7,2$ Hz, 3 H) 1,24 (s, 6 H) 1,66 - 1,79 (m, 2 H) 2,33 (s a, 1 H) 2,40 - 2,51 (m, 2 H) 2,99 - 3,07 (m, 2 H) 3,22 (s, 2 H) 3,25 - 3,38 (m, 2 H) 4,02 (s, 2 H) 4,43 (t, $J = 6,8$ Hz, 1 H) 5,81 - 5,95 (m, 1 H) 7,34 - 7,51 (m, 6 H), 7,58 - 7,67 (m, 1 H) 7,74 (d, $J = 8,0$ Hz, 1 H) 7,94 (s, 1 H)

5 Ejemplo de referencia 270

4'-([4-(trans-3-(2-etil-2-hidroxibutoxi)ciclobutil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil)bifenil-2-carbonitrilo

10 [(trans-3-{6-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclobutil)oxi]acetato de etilo (0,077 g) se disolvió en tetrahidrofurano (10 ml), y se añadió bromuro de etilmagnesio (solución de éter dietílico 3,0 M, 0,15 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 6 h, se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo obtenida se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo que se obtuvo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,06 g, 76 %).

15 RMN de ^1H (300 MHz, CLOROFORMO- d) δ 0,89 (t, $J = 7,5$ Hz, 6 H) 1,06 (t, $J = 7,4$ Hz, 3 H) 1,46 - 1,61 (m, 4 H) 1,63 - 1,79 (m, 2 H) 2,40 - 2,51 (m, 2 H) 2,98 - 3,08 (m, 2 H) 3,22 - 3,37 (m, 4 H) 4,02 (s, 2 H) 4,36 - 4,45 (m, 1 H) 5,78 - 5,94 (m, 1 H) 7,34 - 7,51 (m, 6 H), 7,59 - 7,67 (m, 1 H) 7,75 (dd, $J = 7,8$, 1,0 Hz, 1 H) 7,94 (s, 1 H)

Ejemplo de referencia 271

4'-([4-(trans-4-hidroxiciclohexil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil)bifenil-2-carbonitrilo

20 A una solución de 4'-([4-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil)bifenil-2-carbonitrilo (27,7 g) en tetrahidrofurano (200 ml) se añadió ácido clorhídrico 3 M (200 ml), y la mezcla se agitó a 60 °C durante 15 h. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo, y se neutralizó con solución acuosa de hidróxido de sodio 8 M. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó, de manera sucesiva, con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se cristalizó usando acetato de etilo, y el sólido resultante se recogió por filtración, y se disolvió en tetrahidrofurano (100 ml). Esta solución se añadió gota a gota a una solución de borohidruro de litio (solución de tetrahidrofurano 2 M, 37 ml) en tetrahidrofurano (150 ml) a -5 °C durante 30 min. Después de agitar durante 1,5 h, se añadieron acetato de etilo y una solución acuosa saturada de cloruro de amonio. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó, de manera sucesiva, con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como un sólido amorfo de color amarillo pálido (21,1 g, 83 %).

RMN de ^1H (300 MHz, CLOROFORMO- d) δ 1,06 (t, $J = 7,3$ Hz, 3 H), 1,41 - 1,62 (m, 3 H), 1,63 - 1,89 (m, 4 H), 2,08 - 2,19 (m, 2 H), 2,36 - 2,58 (m, 2 H), 3,00 - 3,12 (m, 2 H), 3,67 - 3,84 (m, 1 H), 4,01 (s, 2 H), 4,76 (s a, 1 H), 5,99 (d, $J = 2,1$ Hz, 1 H), 7,33 - 7,78 (m, 9 H)

35 Ejemplo de referencia 272

2-(5-{[4-(trans-4-hidroxiciclohexil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}tiofen-2-il)benzonitrilo

40 Una mezcla de 2-(5-{[4-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}tiofen-2-il)benzonitrilo (0,69 g), ácido clorhídrico 3 N (20 ml) y tetrahidrofurano (20 ml) se agitó a 70 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo que se obtuvo se disolvió en tetrahidrofurano (5 ml) y metanol (5 ml), se añadió borohidruro de sodio (0,076 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después de la evaporación del disolvente a presión reducida, el residuo se extrajo con agua y acetato de etilo. La capa de acetato de etilo obtenida se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,41 g, 63 %).

45 RMN de ^1H (300 MHz, CLOROFORMO- d) δ 1,11 (t, $J = 7,4$ Hz, 3 H) 1,44 - 1,57 (m, 2 H) 1,73 - 1,86 (m, 4 H) 2,07 - 2,18 (m, 2 H) 2,65 - 2,82 (m, 2 H) 3,01 - 3,11 (m, 2 H) 3,75 - 3,90 (m, 1 H) 4,13 (s, 2 H) 4,99 - 5,14 (m, 1 H) 6,95 (d, $J = 3,8$ Hz, 1 H) 7,30 - 7,39 (m, 1 H) 7,47 (d, $J = 3,6$ Hz, 1 H) 7,55 (d, $J = 4,0$ Hz, 2 H) 7,70 (d, $J = 7,7$ Hz, 1 H) 7,91 (s, 1 H)

Ejemplo de referencia 273

{{trans-4-[6-[[5-(2-cianofenil)tiofen-2-il]metil]-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il]ciclohexil}oxi)acetato de etilo

5 A una mezcla de 2-(5-[[4-(trans-4-hidroxyciclohexil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]tiofen-2-il)benzonitrilo (0,4 g), acetato de rodio (I) (0,0019 g) y tolueno (10 ml) se añadió gota a gota diazoacetato de etilo (0,46 ml) a 80 °C, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró, y el residuo obtenido se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,25 g, 53 %).

10 RMN de ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,11 (t, J = 7,3 Hz, 3 H) 1,27 - 1,34 (m, 3 H) 1,44 - 1,58 (m, 2 H) 1,74 - 1,86 (m, 4 H) 2,17 - 2,29 (m, 2 H) 2,60 - 2,78 (m, 2 H) 3,01 - 3,10 (m, 2 H) 3,45 - 3,57 (m, 1 H) 4,13 (s, 4 H) 4,19 - 4,29 (m, 2 H) 4,99 - 5,13 (m, 1 H) 6,95 (d, J = 3,8 Hz, 1 H) 7,30 - 7,38 (m, 1 H) 7,47 (d, J = 3,8 Hz, 1 H) 7,53 - 7,57 (m, 2 H) 7,70 (d, J = 7,7 Hz, 1 H) 7,90 (s, 1 H)

Ejemplo de referencia 274

15 2-[5-[[4-[trans-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]tiofen-2-il]benzonitrilo

20 {{trans-4-[6-[[5-(2-cianofenil)tiofen-2-il]metil]-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il]ciclohexil}oxi)acetato de etilo (0,25 g) se disolvió en tetrahidrofurano (10 ml), y se añadió a temperatura ambiente bromuro de metilmagnesio (solución de tetrahidrofurano 1,0 M, 0,44 ml). La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 6 h, se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo obtenida se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo que se obtuvo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,12 g, 49 %).

25 RMN de ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,11 (t, J = 7,4 Hz, 3 H) 1,21 (s, 6 H) 1,39 - 1,54 (m, 2 H) 1,74 - 1,87 (m, 4 H) 2,13 - 2,24 (m, 2 H) 2,60 - 2,79 (m, 2 H) 3,02 - 3,10 (m, 2 H) 3,31 (s, 2 H) 3,39 - 3,51 (m, 1 H) 4,12 (c, J = 7,2 Hz, 2 H) 5,01 - 5,16 (m, 1 H) 6,95 (d, J = 3,8 Hz, 1 H) 7,30 - 7,39 (m, 1 H) 7,47 (d, J = 3,8 Hz, 1 H) 7,55 (d, J = 3,8 Hz, 2 H) 7,70 (d, J = 8,0 Hz, 1 H) 7,91 (s, 1 H)

Ejemplo de referencia 275

30 4'-([4-[trans-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)ciclohexil]-2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil)-2'-metilbifenil-2-carbonitrilo

35 [(trans-4-[6-[[2'-ciano-2-metilbifenil-4-il]metil]-2-metil-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il]ciclohexil}oxi)acetato de etilo (0,71 g) se disolvió en tetrahidrofurano (10 ml), y se añadió a 0 °C bromuro de metilmagnesio (solución de tetrahidrofurano 1,4 M, 2,7 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min, se añadió ácido clorhídrico 1 N, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo obtenida se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo que se obtuvo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (0,41 g, 59 %).

40 RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,04 (t, J = 7,2, 3 H), 1,20 (s, 6 H), 1,36 - 2,30 (m, 12 H), 2,43 (s, 3 H), 2,64 - 3,06 (m, 4 H), 3,31 (s, 2 H), 3,38 - 3,52 (m, 1 H), 3,94 (s, 2 H), 4,94 - 5,08 (m, 1 H), 7,06 - 7,17 (m, 3 H), 7,30 - 7,46 (m, 2 H), 7,56 - 7,64 (m, 1 H), 7,68 - 7,74 (m, 1 H)

Ejemplo de referencia 276

2-(5-[[4-(4-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]ciclohexil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]piridin-2-il)benzonitrilo

45 Una mezcla de 2-[[6-(2-cianofenil)piridin-3-il]metil]-3-oxohexanoato de etilo (1,8 g), N-(4-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]ciclohexil)-4H-1,2,4-triazol-3-amina (1,4 g) y N,N-dietilanilina (30 ml) se agitó a 180 °C durante 8 h. La mezcla de reacción obtenida se diluyó con acetato de etilo, se lavó 3 veces con ácido clorhídrico 1 N y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,42 g, 21 %).

50 RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,05 (s, 6 H) 0,79 - 1,00 (m, 12 H) 1,35 - 2,68 (m, 10 H) 2,91 - 3,06 (m, 2 H) 3,57 - 3,77 (m, 0 H) 4,02 (s, 2 H) 4,77 - 4,97 (m, 1 H) 7,56 - 7,67 (m, 1 H) 7,71 - 7,99 (m, 4 H) 8,10 - 8,23 (m, 1 H) 8,64 - 8,71 (m, 1 H)

Ejemplo de referencia 277

{(trans-4-[6-[[6-(2-cianofenil)piridin-3-il]metil]-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il]ciclohexil}oxi)acetato de etilo

Una mezcla de 2-(5-[[4-(4-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]ciclohexil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]piridin-2-il)benzonitrilo (0,42 g), fluoruro de tetrabutilamonio (solución de tetrahydrofurano 1 M, 1,1 ml) y tetrahydrofurano (20 ml) se agitó a 70 °C durante 16 h. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo que se obtuvo se disolvió en acetonitrilo (20 ml), se añadió 1,1,1-triacetoxi-1,1-dihidro-1,2-benzodioxol-3(1H)-ona (0,31 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se añadieron una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y tiosulfato de sodio a la mezcla de reacción, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo que se obtuvo se disolvió en tetrahydrofurano (3 ml) y metanol (3 ml), se añadió borohidruro de sodio (0,016 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después de la evaporación del disolvente a presión reducida, el residuo se extrajo con agua y acetato de etilo. La capa de acetato de etilo obtenida se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. A una solución (10 ml) del residuo obtenido en tolueno se añadió gota a gota diazoacetato de etilo (0,14 ml) en presencia de acetato de rodio (I) (0,0012 g) a 80 °C, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró, y el residuo obtenido se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,06 g, 15 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,09 (t, J = 7,3 Hz, 3 H) 1,30 (t, J = 7,1 Hz, 3 H) 1,46 - 1,86 (m, 6 H) 2,18 - 2,27 (m, 2 H) 2,60 - 2,76 (m, 2 H) 3,01 - 3,09 (m, 2 H) 3,43 - 3,58 (m, 1 H) 4,00 (s, 2 H) 4,13 (s, 2 H) 4,23 (c, J = 7,2 Hz, 2 H) 4,97 - 5,13 (m, 1 H) 7,49 (t, J = 7,5 Hz, 1 H) 7,64 - 7,84 (m, 5 H) 7,92 (s, 1 H) 8,68 (s, 1 H)

Ejemplo de referencia 278

4'-[[4-butyl-2-(metilsulfanil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo

Una mezcla de 4'-[[4-butyl-6-oxo-2-sulfanil-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo (3,6 g), yoduro de metilo (0,83 ml), hidróxido de potasio (0,68 g) y metanol (30 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenosulfato de potasio y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (3,5 g, 95 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,79 - 0,87 (m, 3 H) 1,19 - 1,34 (m, 2 H) 1,41 - 1,56 (m, 2 H) 2,46 - 2,57 (m, 5 H) 3,84 (s, 2 H) 7,32 (c, J = 8,3 Hz, 2 H) 7,44 - 7,51 (m, 2 H) 7,52 - 7,61 (m, 2 H) 7,72 - 7,81 (m, 1 H) 7,89 - 8,00 (m, 1 H) 12,7 (s a, 1 H)

Ejemplo de referencia 279

4'-[[4-butyl-2-hidrazino-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo

Una mezcla de 4'-[[4-butyl-2-(metilsulfanil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo (3,5 g), hidrazina hidratada (10 ml) y n-butanol (100 ml) se agitó a 120 °C durante 6 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y el sólido precipitado se recogió por filtración. El sólido obtenido se lavó con metanol para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (2,6 g, 77 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,81 (t, J = 7,2 Hz, 3 H) 1,16 - 1,33 (m, 2 H) 1,33 - 1,51 (m, 2 H) 2,36 (t, J = 7,4 Hz, 2 H) 3,76 (s, 2 H) 7,31 (c, J = 8,3 Hz, 2 H) 7,41 - 7,50 (m, 2 H) 7,51 - 7,64 (m, 2 H) 7,72 - 7,83 (m, 1 H) 7,92 (d, J = 8,0 Hz, 1 H) 8,25 (s a, 1 H)

Ejemplo de referencia 280

4'-[[5-butyl-7-oxo-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo

Una mezcla de 4'-[[4-butyl-2-hidrazino-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo (2,6 g) y ortoformiato de trietilo (30 ml) se agitó a 100 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró, y se añadieron acetato de etilo y agua al residuo obtenido. La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo que se obtuvo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,46 g, 17 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,82 (t, J = 7,3 Hz, 3 H) 1,23 - 1,39 (m, 2 H) 1,41 - 1,58 (m, 2 H) 2,58 - 2,67 (m,

2 H) 3,96 (s, 2 H) 7,33 - 7,41 (m, 2 H) 7,43 - 7,51 (m, 2 H) 7,52 - 7,62 (m, 2 H) 7,71 - 7,81 (m, 1 H) 7,92 (dd, J = 7,8, 0,85 Hz, 1 H) 9,01 (s, 1 H), 13,5 (s a, 1 H)

Ejemplo de referencia 281

4'-[[5-butil-8-[4-(1-metiletoxifenil)-7-oxo-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo

- 5 A una suspensión (15 ml) de 4'-[[5-butil-7-oxo-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo (0,43 g), ácido [4-(1-metiletoxi)fenil]borónico (0,4 g), trietilamina (0,5 ml), piridina (1 ml) y tamices moleculares de 4 Å (1 g) en diclorometano se añadió acetato de cobre (II) (0,41 g), y la mezcla se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, el material no soluble se retiró por filtración a través de celite, y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,33 g, 56 %).

RMN de ^1H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,00 (t, J = 7,2 Hz, 3 H) 1,32 - 1,41 (m, 6 H) 1,46 - 1,58 (m, 2 H) 1,58 - 1,72 (m, 2 H) 2,91 - 3,01 (m, 2 H) 4,04 (s, 2 H) 4,51 - 4,63 (m, 1 H) 7,02 (d, J = 8,7 Hz, 2 H) 7,30 - 7,44 (m, 5 H) 7,44 - 7,52 (m, 3 H) 7,59 - 7,68 (m, 1 H) 7,75 (d, J = 7,6 Hz, 1 H) 8,36 (s, 1 H)

Ejemplo de referencia 282

- 15 Clorhidrato de 3-metil-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-amina

A una solución (20 ml) de 1-bencil-3-metil-1H-pirazol-5-amina (1 g) y tetrahidro-4H-piran-4-ona (0,8 g) en ácido acético se añadió cianoborohidruro de sodio (1,7 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo que se obtuvo se vertió en hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado, y la mezcla se extrajo con un disolvente mixto de acetato de etilo y alcohol isopropílico (3 : 1). El extracto obtenido se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo que se obtuvo se disolvió en metanol (30 ml) y ácido acético (30 ml), se añadió hidróxido de paladio al 20 % en masa soportado sobre carbono activado (1 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 días bajo una corriente de hidrógeno. El material no soluble se filtró a través de celite, y el filtrado se concentró. El residuo que se obtuvo se disolvió en acetato de etilo (20 ml), y se añadió a temperatura ambiente ácido clorhídrico 4 N-acetato de etilo (1,8 ml). El sólido precipitado se recogió por filtración para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,71 g, 61 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,34 - 1,51 (m, 2 H) 1,76 - 1,89 (m, 2 H) 2,21 (s, 3 H) 3,28 - 3,41 (m, 2 H) 3,41 - 3,55 (m, 1 H) 3,78 - 3,93 (m, 2 H) 5,62 (s, 1 H) 7,39 (s a, 1 H) 13,87 (s a, 1 H)

Ejemplo de referencia 283

- 30 4'-[[2-metil-5-oxo-7-propil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo

Una mezcla de 2-[[2'-cianobifenil-4-il]metil]-3-oxohexanoato de etilo (0,96 g), clorhidrato de 3-metil-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-amina (0,3 g) y N,N-dietilalanina (10 ml) se agitó a 180 °C durante 2 h. La mezcla de reacción obtenida se diluyó con acetato de etilo, se lavó 3 veces con ácido clorhídrico 1 N y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,27 g, 42 %).

RMN de ^1H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,05 (t, J = 7,3 Hz, 3 H) 1,59 - 1,79 (m, 4 H) 2,35 (s, 3 H) 2,51 - 2,69 (m, 2 H) 2,96 - 3,08 (m, 2 H) 3,48 - 3,60 (m, 2 H) 4,00 (s, 2 H) 4,07 - 4,18 (m, 2 H) 5,26 - 5,41 (m, 1 H) 5,95 (s, 1 H) 7,33 - 7,52 (m, 6 H) 7,56 - 7,66 (m, 1 H) 7,74 (dd, J = 7,8, 1,0 Hz, 1 H)

- 40 Ejemplo de referencia 284

[(trans-4-{6-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propilpirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclohexil)oxi]acetato de terc-butilo

A una suspensión de 4'-[[4-(trans-4-hidroxiciclohexil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo (21,1 g) e hidrogenosulfato de tetrabutilamonio (1,5 g) en tolueno (160 ml) - 50 % de hidróxido de sodio (160 ml) se añadió gota a gota bromoacetato de terc-butilo (20 ml) a 50 °C, y la mezcla se agitó a 50 °C durante 1,5 h. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y, a continuación, se neutralizó con ácido clorhídrico 6 M. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como un sólido de color amarillo pálido amorfo (24,4 g, 93 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,94 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,28 - 1,73 (m, 15 H), 2,04 - 2,46 (m, 4 H), 2,92 - 3,02 (m, 2 H), 3,37 - 3,52 (m, 1 H), 3,97 (s, 2 H), 4,00 (s, 2 H), 4,62 (s a, 1 H), 6,42 (d, J = 1,1 Hz, 1 H), 7,34 - 7,97 (m,

9 H)

Ejemplo de referencia 285

4'-([4-[trans-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil)bifenil-2-carbonitrilo

- 5 A una solución de [(trans-4-{6-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propilpirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclohexil)oxi]acetato de terc-butilo (38,0 g) en tetrahidrofurano (200 ml) se añadió gota a gota bromuro de metilmagnesio (solución de tetrahidrofurano 1 M, 200 ml) a 0 °C, y la mezcla se agitó durante 2 h. La mezcla se diluyó con acetato de etilo, y, a continuación, se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como un sólido amorfo de color amarillo pálido (32,1 g, 91 %).

RMN de ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,05 (t, J = 7,4 Hz, 3 H), 1,21 (s, 6 H), 1,36 - 1,90 (m, 7 H), 2,13 - 2,54 (m, 4 H), 3,01 - 3,10 (m, 2 H), 3,31 (s, 2 H), 3,32 - 3,44 (m, 1 H), 4,01 (s, 2 H), 4,74 (s a, 1 H), 5,98 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 7,33 - 7,78 (m, 9 H)

- 15 Ejemplo de referencia 286

4'-[[3-metil-5-oxo-7-propil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo

- Una mezcla de 2-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-3-oxohexanoato de etilo (1,5 g), 4-metil-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-amina (0,4 g), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,3 ml) y N,N-dietilanilina (10 ml) se agitó a 180 °C durante 16 h. La mezcla de reacción obtenida se diluyó con acetato de etilo, se lavó 3 veces con ácido clorhídrico 1 N y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,63 g, 61 %).

- RMN de ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,03 (t, J = 7,3 Hz, 3 H) 1,62 - 1,76 (m, 4 H) 2,35 (s, 3 H) 2,96 - 3,16 (m, 4 H) 3,38 - 3,52 (m, 2 H) 3,98 (s, 2 H) 4,07 - 4,18 (m, 2 H) 4,44 - 4,58 (m, 1 H) 7,32 - 7,53 (m, 7 H) 7,57 - 7,65 (m, 1 H) 7,74 (dd, J = 7,7, 0,9 Hz, 1 H)

Ejemplo de referencia 287

2-[(2'-ciano-2-fluorobifenil-4-il)metil]-3-oxohexanoato de etilo

- A una suspensión (200 ml) de hidruro de sodio al 60 % (1,8 g) en tetrahidrofurano se añadió gota a gota una solución (50 ml) de 3-oxohexanoato de etilo (10,9 g) en tetrahidrofurano a 0 °C. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 min, se añadió 4'-(bromometil)-2'-fluorobifenil-2-carbonitrilo (10,0 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se vertió en ácido clorhídrico 1 N, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo obtenida se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como un aceite de color amarillo pálido (12,9 g, 100 %).

- RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,80 (t, J = 7,4 Hz, 3 H) 1,11 (t, J = 7,1 Hz, 3 H) 1,39 - 1,54 (m, 2 H) 2,41 - 2,64 (m, 2 H) 3,04 - 3,21 (m, 2 H) 4,08 (c, J = 7,7 Hz, 2 H) 7,18 - 7,32 (m, 2 H) 7,41 (t, J = 7,9 Hz, 1 H) 7,54 - 7,67 (m, 2 H) 7,81 (t, J = 7,1 Hz, 1 H) 7,97 (dd, J = 7,8, 0,8 Hz, 1 H)

Ejemplo de referencia 288

4'-[[4-(cis-4-hidroxyciclohexil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo

- 40 Tetrahidroborato de sodio (0,55 g) se disolvió en metanol (30 ml), una mezcla de 4'-[[5-oxo-4-(4-oxociclohexil)-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo (5,9 g) y metanol (30 ml) se añadió gota a gota a 0 °C, y se añadió tetrahidrofurano (10 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h, se añadió tetrahidroborato de sodio (0,23 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio a la mezcla de reacción. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,29 g, 13 %).

- RMN de ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,07 (t, J = 7,35 Hz, 3 H) 1,54 - 1,80 (m, 6 H) 1,90 - 2,02 (m, 2 H) 2,88 - 3,11 (m, 4 H) 4,03 (s, 2 H) 4,06 - 4,20 (m, 1 H) 5,01 - 5,21 (m, 1 H) 7,33 - 7,53 (m, 6 H) 7,57 - 7,68 (m, 1 H) 7,75 (dd, J = 7,72, 0,94 Hz, 1 H) 7,94 (s, 1 H)

Ejemplo de referencia 289

4'-([4-(trans-4-(4-([terc-butil(dimetil)silil]oxi)fenoxi)ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil)bifenil-2-carbonitrilo

- 5 4'-([4-(cis-4-hidroxiciclohexil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil)bifenil-2-carbonitrilo (0,46 g), 4-([terc-butil(dimetil)silil]oxi)fenol (0,49 g) y trifenilfosfina (0,29 g) se disolvieron en tetrahidrofurano (2 ml), se añadió gota a gota a 0 °C una solución de azodicarboxilato de diisopropilo (0,58 ml, solución de tolueno 1,9 M) en tetrahidrofurano (1 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 45 h. La mezcla de reacción se añadió a ácido clorhídrico 1 M, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un compuesto oleoso (0,22 g, 33 %).

RMN de ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 0,16 (s, 6 H) 0,98 (s, 9 H) 1,07 (t, J = 7,38 Hz, 3 H) 1,61 - 1,90 (m, 6 H) 2,18 - 2,33 (m, 2 H) 2,68 - 2,93 (m, 2 H) 2,97 - 3,09 (m, 2 H) 3,99 - 4,06 (m, 2 H) 4,17 - 4,31 (m, 1 H) 5,03 - 5,23 (m, 1 H) 6,65 - 6,87 (m, 4 H) 7,32 - 7,51 (m, 6 H) 7,58 - 7,66 (m, 1 H) 7,74 (d, J = 7,95 Hz, 1 H) 7,90 - 7,94 (m, 1 H)

15 Ejemplo de referencia 290

4'-([4-(cis-4-(4-([terc-butil(dimetil)silil]oxi)fenoxi)ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil)bifenil-2-carbonitrilo

- 20 4'-([4-(trans-4-hidroxiciclohexil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil)bifenil-2-carbonitrilo (0,46 g), 4-([terc-butil(dimetil)silil]oxi)fenol (0,49 g) y trifenilfosfina (0,29 g) se disolvieron en tetrahidrofurano (2 ml), una solución de azodicarboxilato de diisopropilo (0,58 ml, solución de tolueno 1,9 M) en tetrahidrofurano (1 ml) se añadió gota a gota a 0 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 45 h. La mezcla de reacción se añadió a ácido clorhídrico 1 M, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un compuesto oleoso (0,31 g, 47 %).

25 RMN de ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 0,16 (s, 6 H) 0,98 (s, 9 H) 1,06 (t, J = 7,38 Hz, 3 H) 1,59 - 1,86 (m, 6 H) 2,12 - 2,33 (m, 2 H) 2,88 - 3,24 (m, 4 H) 4,03 (s, 2 H) 4,41 - 4,50 (m, 1 H) 4,98 - 5,22 (m, 1 H) 6,67 - 6,81 (m, 2 H) 6,86 - 6,98 (m, 2 H) 7,34 - 7,54 (m, 6 H) 7,57 - 7,67 (m, 1 H) 7,74 (d, J = 7,57 Hz, 1 H) 7,96 (s, 1 H)

Ejemplo de referencia 291

- 30 4'-([4-(cis-4-hidroxi-4-metilciclohexil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil)bifenil-2-carbonitrilo

- 35 A una mezcla de 4'-([5-oxo-4-(4-oxociclohexil)-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil)bifenil-2-carbonitrilo (1,8 g) y éter dietílico (15 ml) se añadió gota a gota bromuro de metilmagnesio (2,0 ml, solución de éter dietílico 3,0 M) a 0 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Se añadió tetrahidrofurano (15 ml), se añadió gota a gota bromuro de metilmagnesio (4,0 ml, solución de tetrahidrofurano 1,0 M), y la mezcla se agitó a 40 °C durante 24 h. La mezcla de reacción se añadió a ácido clorhídrico 1 M, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,41 g, 21 %).

- 40 RMN de ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,06 (t, J = 7,35 Hz, 3 H) 1,29 (s, 3 H) 1,58 - 1,97 (m, 8 H) 2,82 - 3,10 (m, 4 H) 4,02 (s, 2 H) 4,98 - 5,16 (m, 1 H) 7,32 - 7,53 (m, 6 H) 7,58 - 7,68 (m, 1 H) 7,71 - 7,78 (m, 1 H) 7,94 (s, 1 H)

Ejemplo de referencia 292

4'-([4-(trans-4-hidroxi-4-metilciclohexil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil)bifenil-2-carbonitrilo

- 45 A una mezcla de 4'-([5-oxo-4-(4-oxociclohexil)-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil)bifenil-2-carbonitrilo (1,8 g) y éter dietílico (15 ml) se añadió gota a gota bromuro de metilmagnesio (2,0 ml, solución de éter dietílico 3,0 M) a 0 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Se añadió tetrahidrofurano (15 ml), se añadió gota a gota bromuro de metilmagnesio (4,0 ml, solución de tetrahidrofurano 1,0 M), y la mezcla se agitó a 40 °C durante 24 h. La mezcla de reacción se añadió a ácido clorhídrico 1 M, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,35 g, 18 %).

50 RMN de ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,06 (t, J = 7,35 Hz, 3 H) 1,39 (s, 1 H) 1,48 (s, 3 H) 1,58 - 1,98 (m, 8 H)

2,67 - 2,94 (m, 2 H) 2,96 - 3,09 (m, 2 H) 4,02 (s, 2 H) 4,98 - 5,18 (m, 1 H) 7,31 - 7,52 (m, 6 H) 7,58 - 7,69 (m, 1 H) 7,71 - 7,79 (m, 1 H) 7,92 (s, 1 H)

Ejemplo de referencia 293

5 4'-({4-[cis-4-(4-acetilfenoxi)ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

4'-([4-(trans-4-hidroxyciclohexil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil)bifenil-2-carbonitrilo (4,6 g), 4-bromofenol (3,4 g) y trifenilfosfina (5,2 g) se disolvieron en tetrahidrofurano (5 ml), una solución de azodicarboxilato de diisopropilo (10 ml, solución de tolueno 1,9 M) en tetrahidrofurano (5 ml) se añadió gota a gota, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se añadió a ácido clorhídrico 1 M, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo que se obtuvo por purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice se mezcló con (1-etoxietenil)pentilestannano de dibutilo (4,0 ml), diclorobis(trifenilfosfina)paladio (0,35 g) y tetrahidrofurano (30 ml), y la mezcla se calentó a reflujo durante 64 h. Se añadió una solución acuosa de fluoruro de potasio, y la mezcla obtenida se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (1,8 g, 32 %).

20 RMN de ^1H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,06 (t, J = 7,19 Hz, 3 H) 1,60 - 1,85 (m, 6 H) 2,17 - 2,32 (m, 2 H) 2,56 (s, 3 H) 2,95 - 3,20 (m, 4 H) 4,03 (s, 2 H) 4,66 - 4,77 (m, 1 H) 5,05 - 5,23 (m, 1 H) 7,07 (d, J = 9,09 Hz, 2 H) 7,33 - 7,53 (m, 6 H) 7,58 - 7,67 (m, 1 H) 7,74 (d, J = 7,57 Hz, 1 H) 7,91 - 7,99 (m, 3 H)

Ejemplo de referencia 294

4'-({4-[trans-4-(4-bromofenoxi)ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

25 4'-([4-(cis-4-hidroxyciclohexil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil)bifenil-2-carbonitrilo (1,2 g), 4-bromofenol (0,93 g) y trifenilfosfina (1,4 g) se disolvieron en tetrahidrofurano (1,5 ml), una solución de azodicarboxilato de diisopropilo (2,8 ml, solución de tolueno 1,9 M) en tetrahidrofurano (2,0 ml) se añadió gota a gota, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se añadió a ácido clorhídrico 1 M, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,67 g, 40 %).

30 RMN de ^1H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,07 (t, J = 7,38 Hz, 3 H) 1,59 - 1,94 (m, 6 H) 2,18 - 2,39 (m, 2 H) 2,70 - 2,90 (m, 2 H) 2,96 - 3,10 (m, 2 H) 4,02 (s, 2 H) 4,23 - 4,39 (m, 1 H) 5,02 - 5,21 (m, 1 H) 6,81 (d, J = 9,09 Hz, 2 H) 7,32 - 7,53 (m, 8 H) 7,58 - 7,68 (m, 1 H) 7,75 (d, J = 7,95 Hz, 1 H) 7,93 (s, 1 H)

Ejemplo de referencia 295

35 4'-({4-[trans-4-(4-acetilfenoxi)ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

40 Una mezcla de 4'-({4-[trans-4-(4-bromofenoxi)ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo (0,67 g), (1-etoxietenil)pentilestannano de dibutilo (0,45 ml), diclorobis(trifenilfosfina)paladio (0,038 g) y tetrahidrofurano (3 ml) se calentó a reflujo durante 64 h. Se añadió una solución acuosa de fluoruro de potasio, y la mezcla obtenida se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,39 g, 62 %).

45 RMN de ^1H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,07 (t, J = 7,35 Hz, 3 H) 1,63 - 1,96 (m, 6 H) 2,23 - 2,38 (m, 2 H) 2,55 (s, 3 H) 2,74 - 2,93 (m, 2 H) 2,98 - 3,11 (m, 2 H) 4,02 (s, 2 H) 4,37 - 4,58 (m, 1 H) 5,03 - 5,22 (m, 1 H) 6,95 (d, J = 8,67 Hz, 2 H) 7,32 - 7,54 (m, 6 H) 7,57 - 7,66 (m, 1 H) 7,75 (d, J = 7,72 Hz, 1 H) 7,86 - 7,99 (m, 3 H)

Ejemplo de referencia 296

4'-([4-{cis-4-[4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenoxi]ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

50 4'-({4-[cis-4-(4-acetilfenoxi)ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo (0,50 g) se disolvió en tetrahidrofurano (2 ml), bromuro de metilmagnesio (1,8 ml, solución de tetrahidrofurano 1,0 M) se añadió gota a gota, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 17 h. Adicionalmente, se añadió gota a gota bromuro de metilmagnesio (1,0 ml, solución de tetrahidrofurano 1,0 M), y la

mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se añadió a ácido clorhídrico 1 M, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,21 g, 41 %).

- 5 RMN de ^1H (300 MHz, CLOROFORMO- d) δ 1,06 (t, J = 7,35 Hz, 3 H) 1,58 (s, 6 H) 1,63 - 1,81 (m, 6 H) 2,16 - 2,31 (m, 2 H) 2,95 - 3,22 (m, 4 H) 4,03 (s, 2 H) 4,53 - 4,66 (m, 1 H) 5,03 - 5,24 (m, 1 H) 6,95 - 7,04 (m, 2 H) 7,33 - 7,53 (m, 8 H) 7,57 - 7,68 (m, 1 H) 7,74 (d, J = 7,54 Hz, 1 H) 7,96 (s, 1 H)

Ejemplo de referencia 297

- 10 4'-[(4-{trans-4-[4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenoxi]ciclohexil}-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo

- 15 4'-[(4-{trans-4-(4-acetilfenoxi)ciclohexil}-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo (0,27 g) se disolvió en tetrahidrofurano (1 ml), bromuro de metilmagnesio (1,4 ml, solución de tetrahidrofurano 1,0 M) se añadió gota a gota, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Adicionalmente, se añadió gota a gota bromuro de metilmagnesio (0,11 ml, solución de tetrahidrofurano 1,0 M), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se añadió a ácido clorhídrico 1 M, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,17 g, 60 %).

- 20 RMN de ^1H (300 MHz, CLOROFORMO- d) δ 1,07 (t, J = 7,38 Hz, 3 H) 1,57 (s, 6 H) 1,59 - 1,94 (m, 6 H) 2,23 - 2,37 (m, 2 H) 2,69 - 2,89 (m, 2 H) 2,96 - 3,09 (m, 2 H) 4,02 (s, 2 H) 4,28 - 4,48 (m, 1 H) 5,01 - 5,22 (m, 1 H) 6,90 (d, J = 8,71 Hz, 2 H) 7,32 - 7,54 (m, 8 H) 7,57 - 7,68 (m, 1 H) 7,75 (d, J = 7,57 Hz, 1 H) 7,93 (s, 1 H)

Ejemplo de referencia 298

- 25 4'-[(5-oxo-7-propil-4-{trans-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)ciclohexil}-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo

- 30 4'-[(5-oxo-4-(4-oxociclohexil)-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo (2,0 g) y tetrahidro-2H-piran-4-amina (0,43 g) se disolvieron en ácido acético (20 ml) y tetrahidrofurano (8 ml), se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (1,3 g) de manera gradual a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Se añadió agua, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se añadió de manera gradual a una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,77 g, 32 %).

- 35 RMN de ^1H (300 MHz, CLOROFORMO- d) δ 1,06 (t, J = 7,35 Hz, 3 H) 1,43 - 2,00 (m, 12 H) 2,70 - 2,85 (m, 3 H) 2,96 - 3,05 (m, 2 H) 3,06 - 3,12 (m, 1 H) 3,37 - 3,49 (m, 2 H) 3,93 - 4,06 (m, 4 H) 4,99 - 5,15 (m, 1 H) 7,33 - 7,52 (m, 6 H) 7,59 - 7,66 (m, 1 H) 7,75 (d, J = 7,91 Hz, 1 H) 7,91 (s, 1 H)

Ejemplo de referencia 299

- 40 4'-[(4-{trans-4-[metil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino]ciclohexil}-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo

- 45 A una mezcla de 4'-[(5-oxo-7-propil-4-{trans-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)ciclohexil}-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo (0,33 g), sulfato de sodio (1,5 g), solución acuosa de formaldehído (0,50 ml) y tetrahidrofurano (4 ml) se añadió de manera gradual triacetoxiborohidruro de sodio (0,63 g) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 114 h. Se añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio 0,5 M, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,13 g, 39 %).

- 50 RMN de ^1H (300 MHz, CLOROFORMO- d) δ 1,05 (t, J = 7,19 Hz, 3 H) 1,40 - 1,85 (m, 10 H) 2,10 - 2,19 (m, 2 H) 2,24 (s, 3 H) 2,62 - 2,70 (m, 1 H) 2,81 - 3,07 (m, 5 H) 3,39 (t, J = 11,36 Hz, 2 H) 3,98 - 4,08 (m, 4 H) 4,99 - 5,17 (m, 1 H) 7,32 - 7,52 (m, 6 H) 7,57 - 7,68 (m, 1 H) 7,74 (d, J = 7,95 Hz, 1 H) 7,91 (s, 1 H)

Ejemplo de referencia 300

4'-[[4-(3-metilideno-1,5-dioxaspiro[5.5]undec-9-il)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo

- 5 Una mezcla de 4'-[[5-oxo-4-(4-oxociclohexil)-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo (0,50 g), 2-metilidenopropano-1,3-diol (0,18 g), ácido 4-metilbencenosulfónico (0,020 g) y tolueno (20 ml) se calentó con un aparato de Dean-Stark a reflujo durante 21 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,36 g, 64 %).

- 10 RMN de ^1H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,06 (t, J = 7,35 Hz, 3 H) 1,56 - 1,79 (m, 6 H) 2,33 - 2,44 (m, 2 H) 2,82 - 3,09 (m, 4 H) 4,02 (s, 2 H) 4,36 (s, 2 H) 4,40 (s, 2 H) 4,87 (s a, 2 H) 5,03 - 5,18 (m, 1 H) 7,33 - 7,52 (m, 6 H) 7,59 - 7,67 (m, 1 H) 7,74 (d, J = 7,54 Hz, 1 H) 7,93 (s, 1 H)

Ejemplo de referencia 301

4'-[[4-(3-hidroxi-1,5-dioxaspiro[5.5]undec-9-il)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo

- 15 A una mezcla de 4'-[[4-(3-metilideno-1,5-dioxaspiro[5.5]undec-9-il)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo (2,0 g), peryodato de sodio (4,1 g), acetona (40 ml), acetonitrilo (40 ml) y agua (40 ml) se añadió tetróxido de osmio (1,48 g, catalizador inmovilizado al 7 %) a 0 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 8 h. Se añadieron peryodato de sodio (1,6 g) y tetróxido de osmio (0,60 g, catalizador inmovilizado al 7 %), y la mezcla se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 16 h. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción, el precipitado se retiró por filtración, y el filtrado se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (10 ml) y metanol (20 ml), se añadió tetrahidrobórato de sodio (0,29 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio se añadió a la mezcla de reacción. Después de la evaporación del disolvente a presión reducida, el residuo se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (1,5 g, 73 %).

- 30 RMN de ^1H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,06 (t, J = 7,19 Hz, 3 H) 1,38 - 1,83 (m, 6 H) 2,09 - 2,21 (m, 1 H) 2,64 - 3,09 (m, 6 H) 3,52 - 3,63 (m, 1 H) 3,73 - 3,83 (m, 1 H) 3,85 - 3,95 (m, 1 H) 4,02 (s, 2 H) 4,05 - 4,18 (m, 2 H) 5,01 - 5,21 (m, 1 H) 7,33 - 7,52 (m, 6 H) 7,58 - 7,67 (m, 1 H) 7,74 (d, J = 7,95 Hz, 1 H) 7,93 (s, 1 H)

Ejemplo de referencia 302

4'-[[4-(3-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]-1,5-dioxaspiro[5.5]undec-9-il)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo

- 35 4'-[[4-(3-hidroxi-1,5-dioxaspiro[5.5]undec-9-il)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo (1,5 g) y 2,6-lutidina (0,50 ml) se disolvieron en tetrahidrofurano (5 ml), y trifluorometanosulfonato de terc-butil(dimetil)sililo (0,98 ml) se añadió a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción, la mezcla se añadió a ácido clorhídrico 1 M, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (1,9 g, 100 %).

RMN de ^1H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 0,01 (s, 6 H) 0,88 (s, 9 H) 1,06 (t, J = 7,19 Hz, 3 H) 1,34 - 2,03 (m, 8 H) 2,68 - 3,09 (m, 4 H) 3,52 - 3,71 (m, 2 H) 3,76 - 3,99 (m, 3 H) 4,01 (s, 2 H) 5,02 - 5,18 (m, 1 H) 7,33 - 7,52 (m, 6 H) 7,58 - 7,68 (m, 1 H) 7,70 - 7,77 (m, 1 H) 7,92 (s, 1 H)

- 45 Ejemplo de referencia 303

4'-({4-[cis-4-(2-hidroxietoxi)ciclohexil]-2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo

- 50 Una mezcla de 4'-[[4-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il)-2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo (1,0 g), cianoborohidruro de sodio (0,32 g), trifluoruro-eterato de boro (0,64 ml) y tetrahidrofurano (20 ml) se calentó a reflujo durante 15 h. Una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio se añadió a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,44 g, 42 %).

RMN de ^1H (300 MHz, CLOROFORMO- d) δ 1,08 (t, $J = 7,35$ Hz, 3 H) 1,49 - 1,86 (m, 6 H) 2,05 - 2,15 (m, 2 H) 2,48 (s, 3 H) 2,51 - 2,66 (m, 2 H) 2,99 - 3,09 (m, 2 H) 3,56 - 3,63 (m, 2 H) 3,65 - 3,74 (m, 1 H) 3,76 - 3,85 (m, 2 H) 4,00 (s, 2 H) 4,90 - 5,09 (m, 1 H) 7,27 - 7,34 (m, 2 H) 7,41 - 7,55 (m, 4 H) 7,62 - 7,71 (m, 1 H) 7,72 - 7,79 (m, 1 H)

Ejemplo de referencia 304

- 5 4'-({4-[trans-4-(2-hidroxietoxi)ciclohexil]-2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

Una mezcla de 4'-([4-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il)-2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo (1,0 g), cianoborohidruro de sodio (0,32 g), trifluoruro-eterato de boro (0,64 ml) y tetrahidrofurano (20 ml) se calentó a reflujo durante 15 h. Una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio se añadió a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,60 g, 58 %).

15 RMN de ^1H (300 MHz, CLOROFORMO- d) δ 1,05 (t, $J = 7,35$ Hz, 3 H) 1,36 - 1,87 (m, 6 H) 2,01 - 2,10 (m, 1 H) 2,13 - 2,24 (m, 2 H) 2,43 (s, 3 H) 2,64 - 2,83 (m, 2 H) 2,93 - 3,03 (m, 2 H) 3,39 - 3,54 (m, 1 H) 3,57 - 3,65 (m, 2 H) 3,68 - 3,77 (m, 2 H) 3,98 (s, 2 H) 4,91 - 5,09 (m, 1 H) 7,30 - 7,52 (m, 6 H) 7,58 - 7,67 (m, 1 H) 7,74 (dd, $J = 7,72$, 0,94 Hz, 1 H)

Ejemplo de referencia 305

- 20 4'-({4-[(3S,6S)-1-oxaspiro[2.5]oct-6-il]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

A una mezcla de yoduro de trimetilsulfoxonio (1,1 g) y dimetilsulfóxido (20 ml) se añadió hidruro de sodio (0,20 g) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió 4'-([5-oxo-4-(4-oxociclohexil)-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo (2,0 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 17 h. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (1,6 g, 78 %).

30 RMN de ^1H (300 MHz, CLOROFORMO- d) δ 1,07 (t, $J = 7,35$ Hz, 3 H) 1,36 - 1,48 (m, 2 H) 1,66 - 1,86 (m, 4 H) 2,06 - 2,21 (m, 2 H) 2,72 (s, 2 H) 2,92 - 3,19 (m, 4 H) 4,03 (s, 2 H) 5,10 - 5,27 (m, 1 H) 7,35 - 7,52 (m, 6 H) 7,58 - 7,67 (m, 1 H) 7,75 (dd, $J = 7,72$, 0,94 Hz, 1 H) 7,94 (s, 1 H)

Ejemplo de referencia 306

4'-({4-[cis-4-hidroxi-4-(metoximetil)ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

35 Una mezcla de 4'-([4-[(3S,6S)-1-oxaspiro[2.5]oct-6-il]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo (0,40 g), metóxido de sodio (0,22 g), metanol (5 ml) y tetrahidrofurano (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 22 h y, a continuación, a 50 °C durante 24 h. Después de la evaporación del disolvente a presión reducida, se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,35 g, 84 %).

40 RMN de ^1H (300 MHz, CLOROFORMO- d) δ 1,06 (t, $J = 7,44$ Hz, 3 H) 1,43 - 1,79 (m, 6 H) 1,83 - 1,95 (m, 2 H) 2,35 (s, 1 H) 2,93 - 3,11 (m, 4 H) 3,26 (s, 2 H) 3,41 (s, 3 H) 4,02 (s, 2 H) 4,98 - 5,18 (m, 1 H) 7,32 - 7,53 (m, 6 H) 7,58 - 7,67 (m, 1 H) 7,71 - 7,78 (m, 1 H) 7,96 (s, 1 H)

Ejemplo de referencia 307

- 45 4'-({4-[4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)fenil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

A una mezcla de hidruro de sodio (0,020 g) y N,N-dimetilformamida (2 ml) se añadió 4'-([4-(4-hidroxifenil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo (0,20 g) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min, se añadió 2,2-dimetiloxirano (0,11 ml), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 24 h. La mezcla de reacción se añadió a ácido clorhídrico 1 M, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,14 g, 61 %).

RMN de ^1H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,11 (t, J = 7,35 Hz, 3 H) 1,35 (s, 6 H) 1,73 - 1,88 (m, 2 H) 3,06 - 3,18 (m, 2 H) 3,83 (s, 2 H) 4,07 (s, 2 H) 7,04 - 7,12 (m, 2 H) 7,31 - 7,53 (m, 8 H) 7,58 - 7,67 (m, 1 H) 7,75 (dd, J = 7,72, 0,94 Hz, 1 H) 7,86 (s, 1 H)

Ejemplo de referencia 308

- 5 4'-({4-[trans-4-(2-hidroxi-1,2-dimetilpropoxi)ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo (tiempo de retención: corto)

Una mezcla de 4'-[5-oxo-4-(4-oxociclohexil)-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metilbifenil-2-carbonitrilo (1,0 g), butano-2,3-diol (0,38 g), ácido 4-metilbencenosulfónico (0,042 g) y tolueno (20 ml) se calentó con un aparato de Dean-Stark a reflujo durante 9 h. La mezcla de reacción se añadió a una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (20 ml), se añadieron cianoborohidruro de sodio (0,67 g) y trifluoruro-eterato de boro (1,3 ml), y la mezcla se calentó a reflujo durante 7 h. La mezcla de reacción se añadió a una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El 60 % del residuo se disolvió en acetonitrilo (3 ml), se añadió peryodinano de Dess-Martin (1,0 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y una solución acuosa de tiosulfato de sodio se añadieron a la mezcla de reacción, y la mezcla se agitó durante 1 h. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (3 ml), bromuro de metilmagnesio (1,9 ml, solución de tetrahidrofurano 1,0 M) se añadió gota a gota a 0 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se añadió a ácido clorhídrico 1 M, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como un racemato (0,19 g, 27 %).

El racemato obtenido (0,16 g) se resolvió usando una columna quiral para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,088 g, 99,9 % de ee, 54 %).

30 RMN de ^1H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,06 (t, J = 7,35 Hz, 3 H) 1,09 - 1,14 (m, 6 H) 1,17 (s, 3 H) 1,32 - 1,55 (m, 2 H) 1,66 - 1,87 (m, 4 H) 2,08 - 2,25 (m, 2 H) 2,43 (s, 1 H) 2,55 - 2,83 (m, 2 H) 2,97 - 3,09 (m, 2 H) 3,34 (c, J = 6,40 Hz, 1 H) 3,42 - 3,58 (m, 1 H) 4,01 (s, 2 H) 4,95 - 5,17 (m, 1 H) 7,32 - 7,52 (m, 6 H) 7,58 - 7,68 (m, 1 H) 7,75 (dd, J = 7,72, 0,94 Hz, 1 H) 7,92 (s, 1 H)

condición de medición de exceso enantiomérico

CHIRALPACK AD-H 4,6 mm ID × 150 mm LF001

Hexano / 2-Propanol = 500/500

35 0,5 ml/min

tiempo de retención: 20,28 min

Ejemplo de referencia 309

4'-({4-[trans-4-(2-hidroxi-1,2-dimetilpropoxi)ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo (tiempo de retención: largo)

- 40 El racemato (0,16 g) del compuesto del título que se obtuvo en el Ejemplo de referencia 308 se resolvió usando una columna quiral para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,071 g, 99,9 % de ee, 44 %).

45 RMN de ^1H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,06 (t, J = 7,35 Hz, 3 H) 1,09 - 1,14 (m, 6 H) 1,17 (s, 3 H) 1,32 - 1,55 (m, 2 H) 1,66 - 1,87 (m, 4 H) 2,08 - 2,25 (m, 2 H) 2,43 (s, 1 H) 2,55 - 2,83 (m, 2 H) 2,97 - 3,09 (m, 2 H) 3,34 (c, J = 6,40 Hz, 1 H) 3,42 - 3,58 (m, 1 H) 4,01 (s, 2 H) 4,95 - 5,17 (m, 1 H) 7,32 - 7,52 (m, 6 H) 7,58 - 7,68 (m, 1 H) 7,75 (dd, J = 7,72, 0,94 Hz, 1 H) 7,92 (s, 1 H)

condición de medición de exceso enantiomérico

CHIRALPACK AD-H 4,6 mm ID × 150 mm LF001

Hexano / 2-Propanol = 500/500

0,5 ml/min

50 tiempo de retención: 25,43 min

Ejemplo de referencia 310

4'-({4-[trans-4-(2-hidroxi-1,2-dimetilpropoxi)ciclohexil]-2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

Una mezcla de 4'-[2-metil-5-oxo-4-(4-oxociclohexil)-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metilbifenil-2-carbonitrilo (5,0 g), butano-2,3-diol (1,8 g), ácido 4-metilbencenosulfónico (0,19 g) y tolueno (20 ml) se calentó con un aparato de Dean-Stark a reflujo durante 8 h. La mezcla de reacción se añadió a una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. 40 % del residuo se disolvió en tetrahidrofurano (30 ml), se añadieron cianoborohidruro de sodio (1,3 g) y trifluoruro-eterato de boro (2,6 ml), y la mezcla se calentó a reflujo durante 13 h. La mezcla de reacción se añadió a una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo que se obtuvo por purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice se disolvió en acetonitrilo (10 ml), se añadió peryodinano de Dess-Martin (1,7 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 14 h. Una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y una solución acuosa de tiosulfato de sodio se añadieron a la mezcla de reacción, y la mezcla se agitó durante 3 h. El disolvente se evaporó a presión reducida, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (10 ml). Se añadió gota a gota a 0 °C bromuro de metilmagnesio (6,2 ml, solución de tetrahidrofurano 1,0 M), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se añadió a ácido clorhídrico 1 M, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,24 g, 10 %).

RMN de ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,04 (t, J = 7,35 Hz, 3 H) 1,09 - 1,15 (m, 6 H) 1,17 (s, 3 H) 1,32 - 1,56 (m, 2 H) 1,64 - 1,84 (m, 4 H) 2,06 - 2,23 (m, 2 H) 2,44 (s, 3 H) 2,59 - 2,84 (m, 2 H) 2,91 - 3,03 (m, 2 H) 3,34 (c, J = 6,22 Hz, 1 H) 3,39 - 3,59 (m, 1 H) 3,98 (s, 2 H) 4,91 - 5,09 (m, 1 H) 7,30 - 7,52 (m, 6 H) 7,58 - 7,67 (m, 1 H) 7,74 (dd, J = 7,72, 0,94 Hz, 1 H)

Ejemplo de referencia 311

4'-({4-[trans-4-(2-hidroxi-1-metiletoxi)-4-metilciclohexil]-2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

Una mezcla de 4'-[2-metil-5-oxo-4-(4-oxociclohexil)-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metilbifenil-2-carbonitrilo (1,7 g), propano-1,2-diol (0,55 g), ácido 4-metilbencenosulfónico (0,070 g) y tolueno (20 ml) se calentó con un aparato de Dean-Stark a reflujo durante 5 h. La mezcla de reacción se añadió a una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en cloruro de metileno (20 ml). Se añadió trimetilaluminio (20 ml, solución de hexano 1,4 M) en una atmósfera de argón, y la mezcla se agitó a 40 °C durante 64 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, y se diluyó con acetato de etilo. Se añadió de manera gradual metanol, y la reacción se interrumpió. La mezcla se añadió a ácido clorhídrico 1 M, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,63 g, 31 %).

RMN de ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,04 (t, J = 7,35 Hz, 3 H) 1,13 (d, J = 6,22 Hz, 3 H) 1,45 (s, 3 H) 1,60 - 1,93 (m, 8 H) 1,99 (dd, J = 8,29, 4,71 Hz, 1 H) 2,43 (s, 3 H) 2,70 - 2,90 (m, 2 H) 2,91 - 3,03 (m, 2 H) 3,30 - 3,44 (m, 1 H) 3,44 - 3,55 (m, 1 H) 3,80 - 3,94 (m, 1 H) 3,99 (s, 2 H) 4,84 - 5,12 (m, 1 H) 7,31 - 7,54 (m, 6 H) 7,57 - 7,67 (m, 1 H) 7,70 - 7,78 (m, 1 H)

Ejemplo de referencia 312

4'-({4-[trans-4-(2-hidroxi-1-metilpropoxi)-4-metilciclohexil]-2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

A una mezcla de 4'-({4-[trans-4-(2-hidroxi-1-metiletoxi)-4-metilciclohexil]-2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,9]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo (0,63 g), trietilamina (0,80 ml) y dimetilsulfóxido (3 ml) se añadió gota a gota una solución de complejo de trióxido de azufre - piridina (0,54 g) en dimetilsulfóxido (3 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla de reacción se añadió a ácido clorhídrico 1 M, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (10 ml). Se añadió gota a gota a 0 °C bromuro de metilmagnesio (2,3 ml, solución de tetrahidrofurano 1,0 M), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió bromuro de

metilmagnesio (1,1 ml, solución de tetrahidrofurano 1,0 M), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se añadió a ácido clorhídrico 1 M, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,34 g, 52 %).

RMN de ^1H (300 MHz, CLOROFORMO- d) δ 1,04 (t, $J = 7,35$ Hz, 3 H) 1,07 - 1,11 (m, 4,2 H) 1,12 - 1,18 (m, 1,8 H) 1,43 (s, 2,1 H) 1,46 (s, 0,9 H) 1,62 - 1,90 (m, 8 H) 2,25 (d, $J = 3,77$ Hz, 1 H) 2,43 (s, 3 H) 2,71 - 2,89 (m, 2 H) 2,90 - 3,02 (m, 2 H) 3,41 - 3,53 (m, 0,6 H) 3,62 - 3,82 (m, 1,4 H) 3,99 (s, 2 H) 4,89 - 5,08 (m, 1 H) 7,31 - 7,53 (m, 6 H) 7,58 - 7,67 (m, 1 H) 7,75 (dd, $J = 7,63, 0,85$ Hz, 1 H)

Ejemplo de referencia 313

4'-({4-[trans-4-(2-hidroxi-1,2-dimetilpropoxi)-4-metilciclohexil]-2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

A una mezcla de 4'-({4-[trans-4-(2-hidroxi-1-metilpropoxi)-4-metilciclohexil]-2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo (0,34 g), trietilamina (0,42 ml) y dimetilsulfóxido (2 ml) se añadió gota a gota una solución de complejo de trióxido de azufre - piridina (0,28 g) en dimetilsulfóxido (2 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 14 h. La mezcla de reacción se añadió a ácido clorhídrico 1 M, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo que se obtuvo por purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice se disolvió en tetrahidrofurano (3 ml), bromuro de metilmagnesio (1,0 ml, solución de tetrahidrofurano 1,0 M) se añadió gota a gota a 0 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió bromuro de metilmagnesio (0,50 ml, solución de tetrahidrofurano 1,0 M), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se añadió a ácido clorhídrico 1 M, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo que se obtuvo por purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice se disolvió en tetrahidrofurano (3 ml), bromuro de metilmagnesio (3,0 ml, solución de tetrahidrofurano 1,0 M) se añadió gota a gota, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 14 h. La mezcla de reacción se añadió a ácido clorhídrico 1 M, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,17 g, 50 %).

RMN de ^1H (300 MHz, CLOROFORMO- d) δ 1,04 (t, $J = 7,35$ Hz, 3 H) 1,09 - 1,15 (m, 6 H) 1,17 (s, 3 H) 1,45 (s, 3 H) 1,63 - 1,92 (m, 8 H) 2,43 (s, 3 H) 2,45 (s, 1 H) 2,71 - 2,90 (m, 2 H) 2,91 - 3,02 (m, 2 H) 3,56 (c, $J = 6,22$ Hz, 1 H) 3,99 (s, 2 H) 4,84 - 5,07 (m, 1 H) 7,31 - 7,53 (m, 6 H) 7,57 - 7,67 (m, 1 H) 7,74 (dd, $J = 7,72, 0,94$ Hz, 1 H)

Ejemplo de referencia 314

4'-({4-[trans-4-(2-hidroxi-1-metiletoxi)-4-metilciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

Una mezcla de 4'-({5-oxo-4-(4-oxociclohexil)-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo (0,50 g), propano-1,2-diol (0,24 g), ácido 4-metilbencenosulfónico (0,021 g) y tolueno (20 ml) se calentó con un aparato de Dean-Stark a reflujo durante 6 h. La mezcla de reacción se añadió a una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en cloruro de metileno (2 ml), trimetilaluminio (6,1 ml, solución de hexano 1,4 M) se añadió en una atmósfera de argón, y la mezcla se agitó a 40 °C durante 14 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se añadió de manera gradual metanol, y la reacción se interrumpió. La mezcla se añadió a ácido clorhídrico 1 M, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,13 g, 22 %).

RMN de ^1H (300 MHz, CLOROFORMO- d) δ 1,06 (t, $J = 7,38$ Hz, 3 H) 1,13 (d, $J = 6,44$ Hz, 3 H) 1,46 (s, 3 H) 1,61 - 1,93 (m, 8 H) 1,98 (dd, $J = 7,95, 4,54$ Hz, 1 H) 2,71 - 2,90 (m, 2 H) 2,95 - 3,07 (m, 2 H) 3,33 - 3,43 (m, 1 H) 3,45 - 3,55 (m, 1 H) 3,81 - 3,94 (m, 1 H) 4,02 (s, 2 H) 4,96 - 5,15 (m, 1 H) 7,33 - 7,52 (m, 6 H) 7,59 - 7,66 (m, 1 H) 7,72 - 7,78 (m, 1 H) 7,92 (s, 1 H)

Ejemplo de referencia 315

4'-({4-[trans-4-(2-hidroxi-1-metilpropoxi)-4-metilciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

A una mezcla de 4'-({4-[trans-4-(2-hidroxi-1-metiletoxi)-4-metilciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-

a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo (1,8 g), trietilamina (2,4 ml) y dimetilsulfóxido (10 ml) se añadió gota a gota una solución de complejo de trióxido de azufre - piridina (1,6 g) en dimetilsulfóxido (10 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. La mezcla de reacción se añadió a ácido clorhídrico 1 M, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (20 ml). Se añadió gota a gota a 0 °C bromuro de metilmagnesio (6,9 ml, solución de tetrahidrofurano 1,0 M), y la mezcla se agitó a 0 °C durante 2 h y, a continuación, a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se añadió a ácido clorhídrico 1 M, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (1,4 g, 75 %).

RMN de ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,00 - 1,21 (m, 9 H) 1,43 (s, 2,25 H) 1,47 (s, 0,75 H) 1,62 - 1,95 (m, 8 H) 2,25 (d, J = 3,41 Hz, 0,75 H) 2,62 (s, 0,25 H) 2,67 - 2,89 (m, 2 H) 2,94 - 3,09 (m, 2 H) 3,40 - 3,56 (m, 0,5 H) 3,62 - 3,86 (m, 1,5 H) 4,02 (s, 2 H) 4,95 - 5,15 (m, 1 H) 7,33 - 7,55 (m, 6 H) 7,58 - 7,69 (m, 1 H) 7,75 (d, J = 6,82 Hz, 1 H) 7,92 (s, 1 H)

Ejemplo de referencia 316

4'-({4-[trans-4-(2-hidroxi-1,2-dimetilpropoxi)-4-metilciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

A una mezcla de 4'-({4-[trans-4-(2-hidroxi-1-metilpropoxi)-4-metilciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo (1,4 g), trietilamina (1,8 ml) y dimetilsulfóxido (8 ml) se añadió gota a gota una solución de complejo de trióxido de azufre - piridina (1,2 g) en dimetilsulfóxido (7 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se añadió a ácido clorhídrico 1 M, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo que se obtuvo por purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice se disolvió en tetrahidrofurano (15 ml), se añadió gota a gota a 0 °C bromuro de metilmagnesio (10 ml, solución de tetrahidrofurano 1,0 M), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se añadió a ácido clorhídrico 1 M, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (1,0 g, 67 %).

RMN de ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,06 (t, J = 7,35 Hz, 3 H) 1,10 - 1,15 (m, 6 H) 1,17 (s, 3 H) 1,46 (s, 3 H) 1,61 - 1,94 (m, 8 H) 2,44 (s, 1 H) 2,69 - 2,92 (m, 2 H) 2,95 - 3,08 (m, 2 H) 3,56 (c, J = 6,15 Hz, 1 H) 4,02 (s, 2 H) 4,93 - 5,16 (m, 1 H) 7,32 - 7,55 (m, 6 H) 7,57 - 7,69 (m, 1 H) 7,75 (dd, J = 7,82, 0,85 Hz, 1 H) 7,92 (s, 1 H)

Ejemplo de referencia 317

4'-({4-[4-hidroxi-4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

A una mezcla de magnesio (0,10 g) y tetrahidrofurano (1 ml) se añadieron 4-clorotetrahidro-2H-pirano (0,050 g) y 1,2-dibromoetano (10 gotas) en una atmósfera de argón. La mezcla se calentó para iniciar la reacción, una solución de 4-clorotetrahidro-2H-pirano (0,46 g) en tetrahidrofurano (5 ml) se añadió gota a gota a 50 °C, y la mezcla se agitó a 50 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, una solución de 4'-([5-oxo-4-(4-oxociclohexil)-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo (0,50 g) en tetrahidrofurano (5 ml) se añadió gota a gota, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se añadió a ácido clorhídrico 1 M, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice y HPLC para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,12 g, 20 %).

RMN de ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,07 (t, J = 7,38 Hz, 3 H) 1,48 - 1,87 (m, 13 H) 2,79 - 2,99 (m, 2 H) 2,99 - 3,11 (m, 2 H) 3,41 - 3,54 (m, 2 H) 4,03 (s, 2 H) 4,08 - 4,23 (m, 2 H) 4,93 - 5,10 (m, 1 H) 7,32 - 7,53 (m, 6 H) 7,59 - 7,68 (m, 1 H) 7,73 - 7,79 (m, 1 H) 8,02 (s, 1 H)

Ejemplo de referencia 318

2'-{[(trans-4-{6-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclohexil)oxi]acetil}hidrazinacarboxilato de terc-butilo

Una mezcla de ácido [(trans-4-{6-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclohexil)oxi]acético (0,77 g), hidrazinacarboxilato de terc-butilo (0,23 g), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0,34 g), 1-hidroxibenzotriazol (0,24 g) y N,N-dimetilformaldehído (8 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se

extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,69 g, 72 %).

5 RMN de ^1H (300 MHz, CLOROFORMO- d) δ 1,06 (t, $J = 7,35$ Hz, 3 H) 1,39 - 1,89 (m, 6 H) 1,48 (s, 9 H) 2,10 - 2,26 (m, 2 H) 2,61 - 2,81 (m, 2 H) 2,95 - 3,08 (m, 2 H) 3,43 - 3,61 (m, 1 H) 4,01 (s, 2 H) 4,13 (s, 2 H) 4,97 - 5,18 (m, 1 H) 7,32 - 7,52 (m, 6 H) 7,58 - 7,68 (m, 1 H) 7,75 (dd, $J = 7,72$, 0,94 Hz, 1 H) 7,91 (s, 1 H) 8,08 - 8,16 (m, 1 H)

Ejemplo de referencia 319

4'-({4-[trans-4-(1,3,4-oxadiazol-2-ilmetoxi)ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

10 Una mezcla de ácido [(trans-4-{6-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclohexil)oxi]acético (0,45 g), hidrazinacarboxilato de terc-butilo (0,13 g), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0,19 g), 1-hidroxibenzotriazol (0,13 g) y N,N-dimetilformaldehído (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 13 h. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, el residuo se disolvió en ácido trifluoroacético (5 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 M se añadió a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se mezcló con ortoformiato de etilo (0,37 g), ácido metanosulfónico (0,016 g) y tetrahidrofurano (7 ml), y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 h. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,17 g, 37 %).

20 RMN de ^1H (300 MHz, CLOROFORMO- d) δ 1,06 (t, $J = 7,35$ Hz, 3 H) 1,40 - 1,89 (m, 6 H) 2,13 - 2,28 (m, 2 H) 2,61 - 2,85 (m, 2 H) 2,94 - 3,10 (m, 2 H) 3,53 - 3,70 (m, 1 H) 4,01 (s, 2 H) 4,81 (s, 2 H) 4,97 - 5,18 (m, 1 H) 7,32 - 7,53 (m, 6 H) 7,59 - 7,67 (m, 1 H) 7,75 (dd, $J = 7,82$, 0,85 Hz, 1 H) 7,92 (s, 1 H) 8,44 (s, 1 H)

25 Ejemplo de referencia 320

4'-{[5-oxo-7-propil-4-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-5-il)-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo

30 Una mezcla de 4'-{[5-oxo-4-(4-oxociclohexil)-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo (1,0 g), 1,1-dimetoxi-N,N-dimetilmetanamina (2,5 ml) y N,N-dimetilformaldehído (2,5 ml) se agitó a 85 °C durante 11 h. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en etanol (10 ml). Se añadió hidrazina monohidrato (1 ml), y la mezcla se calentó a reflujo durante 1,5 h. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción. Después de la evaporación del disolvente a presión reducida, la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,74 g, 71 %).

40 RMN de ^1H (300 MHz, CLOROFORMO- d) δ 1,08 (t, $J = 7,35$ Hz, 3 H) 1,66 - 1,85 (m, 2 H) 1,97 - 2,09 (m, 1 H) 2,73 - 3,26 (m, 6 H) 3,60 - 3,74 (m, 1 H) 4,04 (s, 2 H) 5,37 - 5,56 (m, 1 H) 7,32 (s, 1 H) 7,35 - 7,54 (m, 6 H) 7,58 - 7,70 (m, 1 H) 7,75 (dd, $J = 7,82$, 0,85 Hz, 1 H) 7,91 (s, 1 H)

Ejemplo de referencia 321

4'-({4-[1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-5-il]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

45 Una mezcla de 4'-{[5-oxo-7-propil-4-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-5-il)-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo (0,36 g), hidruro de sodio (0,044 g) y N,N-dimetilacetamida (3 ml) se agitó a 0 °C durante 5 min y, a continuación, a temperatura ambiente durante 20 min. Se añadió 2,2-dimetiloxirano (0,65 ml), y la mezcla se agitó a 120 °C durante 1,5 h. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,035 g, 8 %).

50 RMN de ^1H (300 MHz, CLOROFORMO- d) δ 1,08 (t, $J = 7,35$ Hz, 3 H) 1,12 (s, 3 H) 1,16 (s, 3 H) 1,64 - 1,86 (m, 2 H) 2,00 - 2,12 (m, 1 H) 2,70 - 2,93 (m, 3 H) 2,98 - 3,11 (m, 2 H) 3,11 - 3,27 (m, 1 H) 3,57 - 3,74 (m, 1 H) 3,83 - 3,97 (m, 2 H) 4,04 (s, 2 H) 4,52 (s, 1 H) 5,31 - 5,52 (m, 1 H) 7,31 (s, 1 H) 7,35 - 7,55 (m, 6 H) 7,58 - 7,68 (m, 1 H) 7,75 (dd, $J = 7,72$, 0,94 Hz, 1 H) 7,91 (s, 1 H)

Ejemplo de referencia 322

4'-({4-[2-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-5-il]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil)bifenil-2-carbonitrilo

- 5 Una mezcla de 4'-[5-oxo-7-propil-4-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-5-il)-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil)bifenil-2-carbonitrilo (0,36 g), hidruro de sodio (0,044 g) y N,N-dimetilacetamida (3 ml) se agitó a 0 °C durante 5 min y, a continuación, a temperatura ambiente durante 20 min. Se añadió 2,2-dimetiloxirano (0,65 ml), y la mezcla se agitó a 120 °C durante 1,5 h. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,047 g, 11 %).

RMN de ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,08 (t, J = 7,35 Hz, 3 H) 1,15 (s, 6 H) 1,65 - 1,83 (m, 2 H) 1,97 - 2,08 (m, 1 H) 2,74 - 3,23 (m, 6 H) 3,60 - 3,74 (m, 1 H) 3,97 (s, 2 H) 4,04 (s, 2 H) 4,11 (s, 1 H) 5,35 - 5,54 (m, 1 H) 7,12 (s, 1 H) 7,36 - 7,53 (m, 6 H) 7,59 - 7,67 (m, 1 H) 7,75 (dd, J = 7,72, 0,94 Hz, 1 H) 7,92 (s, 1 H)

Ejemplo de referencia 323

- 15 N'-acetil-2-[(trans-4-{6-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il]ciclohexil)oxi]acetohidrazida

- 20 Una mezcla de ácido [(trans-4-{6-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il]ciclohexil)oxi]acético (0,50 g), acetohidrazida (0,085 g), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0,21 g), 1-hidroxibenzotriazol (0,15 g) y N,N-dimetilformaldehído (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 22 h. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,42 g, 76 %).

- 25 RMN de ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,06 (t, J = 7,38 Hz, 3 H) 1,42 - 1,89 (m, 6 H) 2,08 (s, 3 H) 2,15 - 2,29 (m, 2 H) 2,58 - 2,81 (m, 2 H) 2,96 - 3,09 (m, 2 H) 3,45 - 3,62 (m, 1 H) 4,01 (s, 2 H) 4,14 (s, 2 H) 4,93 - 5,21 (m, 1 H) 7,32 - 7,53 (m, 6 H) 7,58 - 7,69 (m, 1 H) 7,75 (d, J = 7,57 Hz, 1 H) 7,91 (s, 1 H) 8,01 - 8,10 (m, 1 H) 8,79 (d, J = 5,30 Hz, 1 H)

Ejemplo de referencia 324

- 30 4'-[(4-{trans-4-[(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metoxi]ciclohexil}-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil)bifenil-2-carbonitrilo

- 35 Una mezcla de N'-acetil-2-[(trans-4-{6-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il]ciclohexil)oxi]acetohidrazida (0,42 g), cloruro de 4-metilbencenosulfonilo (0,16 g) y piridina (5 ml) se agitó a 110 °C durante 16 h. Se añadió cloruro de 4-metilbencenosulfonilo (0,083 g), y la mezcla se agitó a 110 °C durante 8 h. Acetato de etilo y ácido clorhídrico 1 M se añadieron a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,24 g, 60 %).

- 40 RMN de ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,06 (t, J = 7,35 Hz, 3 H) 1,41 - 1,58 (m, 2 H) 1,65 - 1,89 (m, 4 H) 2,10 - 2,29 (m, 2 H) 2,56 (s, 3 H) 2,61 - 2,82 (m, 2 H) 2,95 - 3,11 (m, 2 H) 3,49 - 3,67 (m, 1 H) 4,01 (s, 2 H) 4,72 (s, 2 H) 4,96 - 5,17 (m, 1 H) 7,32 - 7,53 (m, 6 H) 7,57 - 7,68 (m, 1 H) 7,75 (dd, J = 7,72, 0,75 Hz, 1 H) 7,90 (s, 1 H)

Ejemplo de referencia 325

4'-({5-oxo-4-[trans-4-(2-oxoetoxi)ciclohexil]-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil)bifenil-2-carbonitrilo

- 45 A una mezcla de 4'-({4-[trans-4-(2-hidroxietoxi)ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil)bifenil-2-carbonitrilo (1,3 g), trietilamina (1,8 ml) y dimetilsulfóxido (8 ml) se añadió gota a gota una solución de complejo de trióxido de azufre - piridina (1,2 g) en dimetilsulfóxido (7 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. Se añadió una solución de trietilamina (1,8 ml) y complejo de trióxido de azufre - piridina (1,2 g) en dimetilsulfóxido (5 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se añadió a ácido clorhídrico 1 M, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,31 g, 23 %).

RMN de ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,06 (t, J = 7,38 Hz, 3 H) 1,42 - 1,62 (m, 2 H) 1,63 - 1,90 (m, 4 H) 2,14 -

2,29 (m, 2 H) 2,60 - 2,83 (m, 2 H) 2,95 - 3,09 (m, 2 H) 3,44 - 3,59 (m, 1 H) 4,01 (s, 2 H) 4,13 (s, 2 H) 4,96 - 5,20 (m, 1 H) 7,32 - 7,53 (m, 6 H) 7,58 - 7,68 (m, 1 H) 7,75 (d, J = 7,57 Hz, 1 H) 7,91 (s, 1 H) 9,75 (s, 1 H)

Ejemplo de referencia 326

5 4'-({5-oxo-7-propil-4-[trans-4-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropoxi)ciclohexil]-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

10 4'-({5-oxo-4-[trans-4-(2-oxoetoxi)ciclohexil]-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo (0,31 g) y trimetil(trifluorometil)silano (0,12 g) se disolvieron en tetrahidrofurano (5 ml), fluoruro de tetrabutilamonio (0,74 ml, solución de tetrahidrofurano 1,0 M) se añadió gota a gota, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se añadió ácido clorhídrico 1 M a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,054 g, 15 %).

15 RMN de ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,06 (t, J = 7,38 Hz, 3 H) 1,38 - 1,61 (m, 2 H) 1,67 - 1,88 (m, 4 H) 2,12 - 2,26 (m, 2 H) 2,61 - 2,81 (m, 2 H) 2,85 - 2,94 (m, 1 H) 2,98 - 3,08 (m, 2 H) 3,43 - 3,58 (m, 1 H) 3,63 - 3,72 (m, 1 H) 3,73 - 3,81 (m, 1 H) 4,01 (s, 2 H) 4,99 - 5,15 (m, 1 H) 7,33 - 7,53 (m, 6 H) 7,59 - 7,68 (m, 1 H) 7,75 (d, J = 7,95 Hz, 1 H) 7,91 (s, 1 H)

Ejemplo de referencia 327

20 4'-({5-oxo-4-[trans-4-(2-oxobutoxi)ciclohexil]-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

25 2-[(trans-4-{6-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclohexil)oxi]-N-metoxi-N-metilacetamida (1,0 g) se disolvió en tetrahidrofurano (10 ml), bromuro de etilmagnesio (1,7 ml, solución de éter dietílico 3,0 M) se añadió gota a gota, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. La mezcla de reacción se añadió a ácido clorhídrico 1 M, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,64 g, 67 %).

30 RMN de ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,01 - 1,11 (m, 6 H) 1,43 - 1,56 (m, 2 H) 1,68 - 1,88 (m, 4 H) 2,13 - 2,27 (m, 2 H) 2,51 (c, J = 7,45 Hz, 2 H) 2,61 - 2,80 (m, 2 H) 2,98 - 3,10 (m, 2 H) 3,37 - 3,52 (m, 1 H) 4,01 (s, 2 H) 4,10 (s, 2 H) 4,97 - 5,17 (m, 1 H) 7,33 - 7,54 (m, 6 H) 7,58 - 7,68 (m, 1 H) 7,75 (d, J = 7,57 Hz, 1 H) 7,91 (s, 1 H)

Ejemplo de referencia 328

4'-({4-[trans-4-(2-hidroxibutoxi)ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

35 4'-({5-oxo-4-[trans-4-(2-oxobutoxi)ciclohexil]-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo (0,64 g) se disolvió en tetrahidrofurano (3 ml) y metanol (6 ml), y tetrahidroborato de sodio (0,060 g) se añadió a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 h. Se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio a la mezcla de reacción, el disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,48 g, 74 %).

40 RMN de ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 0,97 (t, J = 7,44 Hz, 3 H) 1,06 (t, J = 7,35 Hz, 3 H) 1,35 - 1,54 (m, 4 H) 1,64 - 1,87 (m, 4 H) 2,10 - 2,26 (m, 2 H) 2,35 (d, J = 3,20 Hz, 1 H) 2,58 - 2,81 (m, 2 H) 2,96 - 3,09 (m, 2 H) 3,30 (dd, J = 9,23, 8,10 Hz, 1 H) 3,38 - 3,50 (m, 1 H) 3,55 (dd, J = 9,42, 3,01 Hz, 1 H) 3,61 - 3,75 (m, 1 H) 4,01 (s, 2 H) 4,98 - 5,17 (m, 1 H) 7,32 - 7,53 (m, 6 H) 7,58 - 7,67 (m, 1 H) 7,75 (dd, J = 7,72, 0,94 Hz, 1 H) 7,91 (s, 1 H)

Ejemplo de referencia 329

45 4'-[(4-[trans-4-[(1-[(terc-butil(dimetil)silil)oxi]ciclopropil)metoxi]ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

50 4'-({5-oxo-4-[trans-4-(2-oxopropoxi)ciclohexil]-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo (0,55 g) se disolvió en cloruro de metileno (4 ml) en una atmósfera de argón, N,N-diisopropiletilamina (0,44 ml) se añadió gota a gota a -78 °C, y la mezcla se agitó a -78 °C durante 40 min. Se añadió trifluorometanosulfonato de terc-butil(dimetil)sililo (0,58 ml), y la mezcla se agitó a -78 °C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se añadió a una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo que se obtuvo por purificación por cromatografía en columna sobre gel de

sílice se disolvió en cloruro de metileno (10 ml), y la mezcla se añadió gota a gota a una mezcla de dietilcinc (6,5 ml, solución de hexano 1,0 M), cloroyodometano (1,1 g) y cloruro de metileno (10 ml) se agitó a 0 °C durante 10 min en una atmósfera de argón por adelantado. La mezcla se calentó lentamente a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se añadió a una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,24 g, 40 %).

RMN de ^1H (300 MHz, CLOROFORMO- d) δ 0,12 (s, 6 H) 0,52 - 0,62 (m, 2 H) 0,68 - 0,76 (m, 2 H) 0,85 (s, 9 H) 1,06 (t, J = 7,35 Hz, 3 H) 1,39 - 1,55 (m, 2 H) 1,64 - 1,85 (m, 4 H) 2,08 - 2,25 (m, 2 H) 2,58 - 2,79 (m, 2 H) 2,97 - 3,08 (m, 2 H) 3,34 - 3,44 (m, 1 H) 3,46 (s, 2 H) 4,01 (s, 2 H) 4,96 - 5,16 (m, 1 H) 7,33 - 7,56 (m, 6 H) 7,57 - 7,68 (m, 1 H) 7,75 (dd, J = 7,72, 0,94 Hz, 1 H) 7,92 (s, 1 H)

Ejemplo de referencia 330

4'-[(5-oxo-4-{trans-4-[(2-oxobut-3-en-1-il)oxi]ciclohexil}-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo

2-[(trans-4-{6-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il]ciclohexil)oxi]-N-metoxi-N-metilacetamida (0,50 g) se disolvió en tetrahidrofurano (5 ml), Se añadió gota a gota bromuro de vinilmagnesio (2,6 ml, solución de tetrahidrofurano 1,0 M), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. La mezcla de reacción se añadió a ácido clorhídrico 1 M, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,21 g, 46 %).

RMN de ^1H (300 MHz, CLOROFORMO- d) δ 1,06 (t, J = 7,38 Hz, 3 H) 1,41 - 1,55 (m, 2 H) 1,65 - 1,87 (m, 4 H) 2,15 - 2,30 (m, 2 H) 2,60 - 2,79 (m, 2 H) 2,97 - 3,09 (m, 2 H) 3,42 - 3,55 (m, 1 H) 4,01 (s, 2 H) 4,31 (s, 2 H) 5,00 - 5,16 (m, 1 H) 5,84 (dd, J = 10,60, 1,51 Hz, 1 H) 6,32 - 6,41 (m, 1 H) 6,54 - 6,67 (m, 1 H) 7,31 - 7,56 (m, 6 H) 7,58 - 7,68 (m, 1 H) 7,75 (d, J = 7,95 Hz, 1 H) 7,91 (s, 1 H)

Ejemplo de referencia 331

4'-[(4-{trans-4-[(2-hidroxibut-3-en-1-il)oxi]ciclohexil}-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo

Bajo una atmósfera de argón, una mezcla de 4'-[(5-oxo-4-(trans-4-[(2-oxobut-3-en-1-il)oxi]ciclohexil)-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo (0,21 g), cloruro de cerio anhidro (0,15 g), tetrahidrofurano (4 ml) y metanol (2 ml) se agitó a 0 °C durante 10 min, y la mezcla se enfrió a -78 °C. Se añadió tetrahidroborato de sodio (0,026 g), y la mezcla se agitó a -78 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se añadió a una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,035 g, 16 %).

RMN de ^1H (300 MHz, CLOROFORMO- d) δ 1,06 (t, J = 7,35 Hz, 3 H) 1,36 - 1,56 (m, 2 H) 1,65 - 1,87 (m, 4 H) 2,12 - 2,29 (m, 2 H) 2,48 (d, J = 3,20 Hz, 1 H) 2,61 - 2,80 (m, 2 H) 2,98 - 3,09 (m, 2 H) 3,35 (dd, J = 9,51, 8,19 Hz, 1 H) 3,41 - 3,54 (m, 1 H) 3,58 (dd, J = 9,51, 3,30 Hz, 1 H) 4,01 (s, 2 H) 4,23 - 4,38 (m, 1 H) 4,99 - 5,14 (m, 1 H) 5,17 - 5,42 (m, 2 H) 5,84 (ddd, J = 17,19, 10,50, 5,65 Hz, 1 H) 7,33 - 7,55 (m, 6 H) 7,59 - 7,68 (m, 1 H) 7,75 (dd, J = 7,72, 0,94 Hz, 1 H) 7,92 (s, 1 H)

Ejemplo de referencia 332

4'-[(4-{trans-4-(2-ciclopropil-2-oxoetoxi)ciclohexil}-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo

2-[(trans-4-{6-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il]ciclohexil)oxi]-N-metoxi-N-metilacetamida (0,32 g) se disolvió en tetrahidrofurano (4 ml), bromuro de ciclopropilmagnesio (3,3 ml, solución de tetrahidrofurano 0,5 M) se añadió gota a gota, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se añadió a ácido clorhídrico 1 M, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,23 g, 75 %).

RMN de ^1H (300 MHz, CLOROFORMO- d) δ 0,87 - 1,01 (m, 2 H) 1,02 - 1,15 (m, 5 H) 1,45 - 1,63 (m, 2 H) 1,64 - 1,89 (m, 4 H) 2,10 - 2,32 (m, 3 H) 2,61 - 2,82 (m, 2 H) 2,96 - 3,11 (m, 2 H) 3,37 - 3,60 (m, 1 H) 4,01 (s, 2 H) 4,23 (s, 2 H) 5,00 - 5,14 (m, 1 H) 7,31 - 7,54 (m, 6 H) 7,58 - 7,68 (m, 1 H) 7,74 (d, J = 7,95 Hz, 1 H) 7,91 (s, 1 H)

Ejemplo de referencia 333

4'-({4-trans-4-(2-ciclopropil-2-hidroxietoxi)ciclohexil}-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil)bifenil-2-carbonitrilo

- 5 4'-({4-[trans-4-(2-ciclopropil-2-oxoetoxi)ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil)bifenil-2-carbonitrilo (0,23 g) se disolvió en tetrahidrofurano (2 ml) y metanol (4 ml), tetrahidroborato de sodio (0,027 g) se añadió a 0 °C, y la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. Se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio a la mezcla de reacción, el disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,17 g, 72 %).

10 RMN de ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 0,16 - 0,29 (m, 1 H) 0,31 - 0,67 (m, 3 H) 0,77 - 0,93 (m, 1 H) 1,06 (t, J = 7,38 Hz, 3 H) 1,37 - 1,55 (m, 2 H) 1,65 - 1,91 (m, 4 H) 2,11 - 2,28 (m, 2 H) 2,40 (s, 1 H) 2,57 - 2,84 (m, 2 H) 2,96 - 3,13 (m, 3 H) 3,37 - 3,56 (m, 2 H) 3,66 (dd, J = 9,47, 2,65 Hz, 1 H) 4,01 (s, 2 H) 4,95 - 5,23 (m, 1 H) 7,32 - 7,53 (m, 6 H) 7,58 - 7,68 (m, 1 H) 7,74 (d, J = 7,57 Hz, 1 H) 7,91 (s, 1 H)

15 Ejemplo de referencia 334

4'-({5-oxo-7-propil-4-[trans-4-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metilpropoxi)ciclohexil]-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil)bifenil-2-carbonitrilo

- 20 4'-({5-oxo-4-[trans-4-(2-oxopropoxi)ciclohexil]-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil)bifenil-2-carbonitrilo (0,30 g) y trimetil(trifluorometil)silano (0,20 g) se disolvieron en tetrahidrofurano (3 ml), fluoruro de tetrabutilamonio (0,22 ml, solución de tetrahidrofurano 1,0 M) se añadió gota a gota a 0 °C, y la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. Se añadieron trimetil(trifluorometil)silano (0,20 g) y fluoruro de tetrabutilamonio (0,22 ml, solución de tetrahidrofurano 1,0 M), y la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h y, a continuación, a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se añadió a ácido clorhídrico 1 M, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,092 g, 27 %).

25 RMN de ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,06 (t, J = 7,38 Hz, 3 H) 1,34 (s, 3 H) 1,40 - 1,56 (m, 2 H) 1,64 - 1,87 (m, 4 H) 2,11 - 2,26 (m, 2 H) 2,60 - 2,80 (m, 2 H) 2,97 - 3,08 (m, 2 H) 3,36 - 3,57 (m, 2 H) 3,72 (d, J = 9,84 Hz, 1 H) 4,01 (s, 2 H) 4,95 - 5,15 (m, 1 H) 7,32 - 7,52 (m, 6 H) 7,59 - 7,68 (m, 1 H) 7,74 (d, J = 7,95 Hz, 1 H) 7,91 (s, 1 H)

30 Ejemplo de referencia 335

4'-({4-[trans-4-(oxiran-2-ilmetoxi)ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil)bifenil-2-carbonitrilo

- 35 Una mezcla de 4'-({5-oxo-4-[4-(prop-2-en-1-iloxi)ciclohexil]-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil)bifenil-2-carbonitrilo (1,1 g), ácido m-cloroperbenzoico (1,8 g) y acetonitrilo (10 ml) se agitó a 50 °C durante 15 h. Una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y una solución acuosa de tiosulfato de sodio se añadieron a la mezcla de reacción, y la mezcla se agitó durante 30 min. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,25 g, 20 %).

- 40 RMN de ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,06 (t, J = 7,38 Hz, 3 H) 1,37 - 1,56 (m, 2 H) 1,68 - 1,88 (m, 4 H) 2,09 - 2,31 (m, 2 H) 2,62 (dd, J = 5,30, 2,65 Hz, 1 H) 2,65 - 2,79 (m, 2 H) 2,79 - 2,85 (m, 1 H) 2,98 - 3,08 (m, 2 H) 3,11 - 3,20 (m, 1 H) 3,40 - 3,58 (m, 2 H) 3,74 (dd, J = 11,36, 3,41 Hz, 1 H) 4,01 (s, 2 H) 4,95 - 5,15 (m, 1 H) 7,32 - 7,53 (m, 6 H) 7,58 - 7,67 (m, 1 H) 7,73 (dd, J = 7,57, 1,51 Hz, 1 H) 7,91 (s, 1 H)

Ejemplo de referencia 336

- 45 4'-({4-[trans-4-(3-fluoro-2-hidroxipropoxi)ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil)bifenil-2-carbonitrilo

- 50 Una mezcla de 4'-({4-[trans-4-(oxiran-2-ilmetoxi)ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil)bifenil-2-carbonitrilo (0,25 g), hidrogenofluoruro de potasio (0,075 g), dihidrogenotrifluoruro de tetra-n-butilamonio (0,015 g) y clorobenceno (1 ml) se agitó a 120 °C durante 5 h. Se añadieron hidrogenofluoruro de potasio (0,075 g) y dihidrogenotrifluoruro de tetra-n-butilamonio (0,014 g), y la mezcla se agitó a 120 °C durante 16 h. Se añadió tolueno, y el precipitado se retiró por filtración. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,15 g, 60 %).

RMN de ^1H (300 MHz, CLOROFORMO- d) δ 1,06 (t, $J = 7,38$ Hz, 3 H) 1,36 - 1,54 (m, 2 H) 1,65 - 1,89 (m, 4 H) 2,12 - 2,27 (m, 2 H) 2,40 (d, $J = 5,30$ Hz, 1 H) 2,60 - 2,82 (m, 2 H) 2,96 - 3,10 (m, 2 H) 3,39 - 3,51 (m, 1 H) 3,52 - 3,67 (m, 2 H) 3,92 - 4,08 (m, 3 H) 4,32 - 4,46 (m, 1 H) 4,47 - 4,61 (m, 1 H) 4,95 - 5,17 (m, 1 H) 7,32 - 7,53 (m, 6 H) 7,58 - 7,69 (m, 1 H) 7,74 (d, $J = 7,57$ Hz, 1 H) 7,91 (s, 1 H)

5 Ejemplo de referencia 337

4'-({4-[trans-4-(3-fluoro-2-hidroxi-2-metilpropoxi)ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil)bifenil-2-carbonitrilo

Una mezcla de 4'-({4-[trans-4-(3-fluoro-2-hidroxipropoxi)ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil)bifenil-2-carbonitrilo (0,15 g), peryodinano de Dess-Martin (0,24 g) y acetonitrilo (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y una solución acuosa de tiosulfato de sodio se añadieron a la mezcla de reacción. Después de la evaporación del disolvente a presión reducida, el residuo se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (2 ml). Se añadió gota a gota a 0 °C bromuro de metilmagnesio (0,58 ml, solución de tetrahidrofurano 1,0 M), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se añadió a ácido clorhídrico 1 M, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,10 g, 62 %).

RMN de ^1H (300 MHz, CLOROFORMO- d) δ 1,06 (t, $J = 7,19$ Hz, 3 H) 1,21 (d, $J = 2,27$ Hz, 3 H) 1,35 - 1,53 (m, 2 H) 1,64 - 1,88 (m, 4 H) 2,13 - 2,25 (m, 2 H) 2,61 - 2,82 (m, 2 H) 2,98 - 3,09 (m, 2 H) 3,31 - 3,57 (m, 3 H) 4,01 (s, 2 H) 4,12 (dd, $J = 32,56$, 8,71 Hz, 1 H) 4,34 (dd, $J = 32,56$, 8,71 Hz, 1 H) 4,94 - 5,16 (m, 1 H) 7,32 - 7,52 (m, 6 H) 7,59 - 7,68 (m, 1 H) 7,75 (d, $J = 7,95$ Hz, 1 H) 7,91 (s, 1 H)

Ejemplo de referencia 338

25 4'-[(4-{trans-4-[(1-hidroxiciclobutil)metoxi]ciclohexil}-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo

4'-[(4-{trans-4-[(metilsulfanil)metoxi]ciclohexil}-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo (1,4 g) se disolvió en diclorometano (10 ml), y cloruro de sulfuro (0,23 ml) se añadió a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 h, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se mezcló con ciclobutanona (0,050 g) y tetrahidrofurano (3 ml), y yoduro de samario (14 ml, solución de tetrahidrofurano 0,1 M) se añadió gota a gota a temperatura ambiente en una atmósfera de argón. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y se añadió a una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,021 g, 8,1 %).

RMN de ^1H (300 MHz, CLOROFORMO- d) δ 1,06 (t, $J = 7,38$ Hz, 3 H) 1,37 - 1,87 (m, 8 H) 1,99 - 2,28 (m, 6 H) 2,60 - 2,82 (m, 3 H) 2,94 - 3,10 (m, 2 H) 3,40 - 3,49 (m, 1 H) 3,51 (s, 2 H) 4,02 (s, 2 H) 4,96 - 5,21 (m, 1 H) 7,33 - 7,54 (m, 6 H) 7,57 - 7,69 (m, 1 H) 7,75 (d, $J = 7,95$ Hz, 1 H) 7,91 (s, 1 H)

Ejemplo de referencia 339

40 4'-{[4-(trans-4-{[2-(fluorometil)oxiran-2-il]metoxi]ciclohexil}-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo

Una mezcla de 4'-({4-[trans-4-(3-fluoro-2-hidroxipropoxi)ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil)bifenil-2-carbonitrilo (0,33 g), peryodinano de Dess-Martin (0,51 g) y acetonitrilo (4 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 14 h. Una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y una solución acuosa de tiosulfato de sodio se añadieron a la mezcla de reacción. Después de la evaporación del disolvente a presión reducida, el residuo se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, el residuo se añadió a una mezcla de yoduro de trimetilsulfoxonio (0,16 g), hidruro de sodio (0,030 g) y dimetilsulfóxido (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h por adelantado, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se añadió a agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,17 g, 52 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,95 (t, $J = 7,35$ Hz, 3 H) 1,21 - 1,43 (m, 2 H) 1,50 - 1,79 (m, 4 H) 2,05 - 2,18 (m, 2 H) 2,52 - 2,69 (m, 2 H) 2,76 - 2,86 (m, 2 H) 2,90 - 3,04 (m, 2 H) 3,33 - 3,46 (m, 1 H) 3,55 - 3,73 (m, 2 H) 3,99 (s,

2 H) 4,29 - 4,77 (m, 2 H) 4,85 - 5,02 (m, 1 H) 7,35 - 7,44 (m, 2 H) 7,46 - 7,52 (m, 2 H) 7,53 - 7,64 (m, 2 H) 7,72 - 7,81 (m, 1 H) 7,93 (dd, J = 7,72, 0,94 Hz, 1 H) 8,18 (s, 1 H)

Ejemplo de referencia 340

5 4'-[(4-{trans-4-[3-fluoro-2-(fluorometil)-2-hidroxipropoxi]ciclohexil}-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo

10 Una mezcla de 4'-[(4-{trans-4-[2-(fluorometil)oxiran-2-il]metoxi]ciclohexil}-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo (0,17 g), hidrogenofluoruro de potasio (0,15 g), dihidrogenotrifluoruro de tetra-n-butilamonio (0,097 g) y clorobenceno (0,5 ml) se agitó a 120 °C durante 14 h. El precipitado se retiró por filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,16 g, 87 %).

15 RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,95 (t, J = 7,35 Hz, 3 H) 1,19 - 1,41 (m, 2 H) 1,49 - 1,80 (m, 4 H) 2,04 - 2,19 (m, 2 H) 2,52 - 2,68 (m, 2 H) 2,87 - 3,04 (m, 2 H) 3,26 - 3,40 (m, 1 H) 3,45 (s, 2 H) 3,99 (s, 2 H) 4,36 (d, J = 47,47 Hz, 4 H) 4,81 - 5,02 (m, 1 H) 5,35 (s, 1 H) 7,37 - 7,44 (m, 2 H) 7,46 - 7,52 (m, 2 H) 7,53 - 7,64 (m, 2 H) 7,72 - 7,82 (m, 1 H) 7,92 (dd, J = 7,72, 0,94 Hz, 1 H) 8,19 (s, 1 H)

Ejemplo de referencia 341

4'-[(4-{trans-4-[4-(1,3-dioxan-2-il)-2-hidroxibutoxi]ciclohexil}-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo

20 2-[(trans-4-{6-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il]ciclohexil)oxi]-N-metoxi-N-metilacetamida (1,5 g) se disolvió en tetrahidrofurano (15 ml), bromuro de 2-(1,3-dioxan-2-il)etil magnesio (15 ml, solución de tetrahidrofurano 0,5 M) se añadió gota a gota, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se añadió a ácido clorhídrico 1 M, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (5 ml) y metanol (10 ml), y tetrahidroborato de sodio (0,16 g) se añadió a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 h y, a continuación, a temperatura ambiente durante 18 h. Se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio a la mezcla de reacción, el disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,71 g, 44 %).

30 RMN de ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,06 (t, J = 7,38 Hz, 3 H) 1,30 - 1,91 (m, 12 H) 2,13 - 2,26 (m, 2 H) 2,56 - 2,80 (m, 3 H) 2,94 - 3,11 (m, 2 H) 3,33 (dd, J = 9,09, 7,57 Hz, 1 H) 3,38 - 3,47 (m, 1 H) 3,50 (dd, J = 9,28, 3,60 Hz, 1 H) 3,67 - 3,85 (m, 3 H) 4,01 (s, 2 H) 4,07 - 4,20 (m, 2 H) 4,58 (t, J = 4,92 Hz, 1 H) 4,96 - 5,18 (m, 1 H) 7,32 - 7,54 (m, 6 H) 7,58 - 7,68 (m, 1 H) 7,74 (d, J = 7,57 Hz, 1 H) 7,91 (s, 1 H)

35 Ejemplo de referencia 342

4'-[(4-{trans-4-[(2,5-dihidroxi-pentil)oxi]ciclohexil}-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo

40 Una mezcla de 4'-[(4-{trans-4-[4-(1,3-dioxan-2-il)-2-hidroxibutoxi]ciclohexil}-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo (0,71 g), terc-butilclorodifenilsilano (0,47 g), imidazol (0,11 g), N,N-dimetilaminopiridina (0,015 g) y tetrahidrofurano (8 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 7 días. La mezcla de reacción se añadió a ácido clorhídrico 1 M, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, el residuo se mezcló con ácido clorhídrico 3 M (10 ml), acetona (20 ml) y tetrahidrofurano (10 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. La mezcla de reacción se neutralizó, el disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo que se obtuvo por purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice se mezcló con ácido clorhídrico 3 M (10 ml) y tetrahidrofurano (20 ml), y la mezcla se agitó a 70 °C durante 2 días y, a continuación, a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla de reacción se neutralizó, el disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (2 ml) y metanol (4 ml). Se añadió a 0 °C tetrahidroborato de sodio (0,034 g), y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 h. Se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio a la mezcla de reacción, el disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se extrajo con acetato de etilo.

55 La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (5 ml). Se añadió fluoruro de tetrabutylamonio

- (1,0 ml, solución de tetrahidrofurano 1,0 M), y la mezcla se agitó a 70 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se añadió a ácido clorhídrico 1 M, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,17 g, 26 %).
- 5 RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,95 (t, J = 7,25 Hz, 3 H) 1,20 - 1,81 (m, 10 H) 2,02 - 2,19 (m, 2 H) 2,52 - 2,69 (m, 2 H) 2,90 - 3,04 (m, 2 H) 3,23 - 3,43 (m, 5 H) 3,45 - 3,58 (m, 1 H) 3,99 (s, 2 H) 4,36 (t, J = 5,18 Hz, 1 H) 4,48 (d, J = 5,09 Hz, 1 H) 4,78 - 5,06 (m, 1 H) 7,35 - 7,45 (m, 2 H) 7,46 - 7,51 (m, 2 H) 7,52 - 7,62 (m, 2 H) 7,72 - 7,83 (m, 1 H) 7,92 (dd, J = 7,91, 0,94 Hz, 1 H) 8,18 (s, 1 H)
- 10 Ejemplo de referencia 343
- 4'-({5-oxo-7-propil-4-[trans-4-(tetrahidrofuran-2-ilmetoxi)ciclohexil]-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo
- 15 4'-[(4-{trans-4-[(2,5-dihidroxipentil)oxi]ciclohexil}-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo (0,17 g) se disolvió en tetrahidrofurano (3 ml), se añadieron trifenilfosfina (0,24 g) y, a continuación, azodicarboxilato de dietilo (0,40 g, solución de tolueno al 40 %), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se añadió a agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,12 g, 74 %).
- 20 RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,95 (t, J = 7,25 Hz, 3 H) 1,13 - 1,96 (m, 10 H) 2,02 - 2,18 (m, 2 H) 2,52 - 2,68 (m, 2 H) 2,91 - 3,03 (m, 2 H) 3,27 - 3,36 (m, 1 H) 3,37 - 3,44 (m, 2 H) 3,56 - 3,67 (m, 1 H) 3,68 - 3,78 (m, 1 H) 3,83 - 3,94 (m, 1 H) 3,99 (s, 2 H) 4,81 - 5,01 (m, 1 H) 7,37 - 7,44 (m, 2 H) 7,45 - 7,51 (m, 2 H) 7,52 - 7,68 (m, 2 H) 7,74 - 7,82 (m, 1 H) 7,93 (dd, J = 7,82, 0,85 Hz, 1 H) 8,18 (s, 1 H)
- Ejemplo de referencia 344
- 25 4'-[(4-{trans-4-[(1-hidroxiciclopentil)metoxi]ciclohexil}-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo
- 30 4'-[(4-{trans-4-[(metilsulfanil)metoxi]ciclohexil}-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo (1,0 g) se disolvió en tolueno (10 ml), y cloruro de sulfurilo (0,16 ml) se añadió a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, el precipitado se retiró por filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se mezcló con ciclopentanona (0,16 g) y tetrahidrofurano (10 ml), y yoduro de samario (57 ml, solución de tetrahidrofurano 0,1 M) se añadió gota a gota a temperatura ambiente en una atmósfera de argón. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 65 h y se añadió a una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,026 g, 2,4 %).
- 35 RMN de ^1H (300 MHz, CLOROFORMO- d) δ 1,06 (t, J = 7,35 Hz, 3 H) 1,30 - 2,03 (m, 12 H) 2,13 - 2,23 (m, 2 H) 2,25 - 2,44 (m, 2 H) 2,60 - 2,82 (m, 2 H) 2,97 - 3,08 (m, 2 H) 3,36 - 3,53 (m, 3 H) 4,01 (s, 2 H) 4,99 - 5,17 (m, 1 H) 7,32 - 7,52 (m, 6 H) 7,58 - 7,67 (m, 1 H) 7,75 (dd, J = 7,72, 1,32 Hz, 1 H) 7,91 (s, 1 H)
- 40 Ejemplo de referencia 345
- 4'-[(4-{trans-4-[(metilsulfanil)metoxi]ciclohexil}-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo
- 45 Una mezcla de 4'-[(4-{trans-4-(hidroxiciclohexil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo (2,0 g), dimetilsulfóxido (30 ml) y anhídrido acético (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 14 h. La mezcla de reacción se añadió a agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (1,3 g, 59 %).
- 50 RMN de ^1H (300 MHz, CLOROFORMO- d) δ 1,06 (t, J = 7,38 Hz, 3 H) 1,38 - 1,89 (m, 6 H) 2,11 - 2,21 (m, 5 H) 2,62 - 2,84 (m, 2 H) 2,98 - 3,10 (m, 2 H) 3,66 - 3,89 (m, 1 H) 4,01 (s, 2 H) 4,68 (s, 2 H) 4,98 - 5,17 (m, 1 H) 7,32 - 7,53 (m, 6 H) 7,57 - 7,69 (m, 1 H) 7,74 (d, J = 7,57 Hz, 1 H) 7,91 (s, 1 H)

Ejemplo de referencia 346

4'-({4-[trans-4-(2-hidroxi-2-metilbutoxi)ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

- 5 4'-({5-oxo-4-[trans-4-(2-oxopropoxi)ciclohexil]-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo (0,094 g) se disolvió en tetrahidrofurano (1 ml), bromuro de etilmagnesio (0,12 ml, solución de tetrahidrofurano 3,0 M) se añadió gota a gota, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se añadió a ácido clorhídrico 1 M, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,060 g, 61 %).

10 RMN de ^1H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 0,90 (t, J = 7,54 Hz, 3 H) 1,06 (t, J = 7,35 Hz, 3 H) 1,13 (s, 3 H) 1,36 - 1,59 (m, 4 H) 1,65 - 1,86 (m, 4 H) 2,08 - 2,28 (m, 2 H) 2,57 - 2,82 (m, 2 H) 2,95 - 3,10 (m, 2 H) 3,29 (d, J = 8,85 Hz, 1 H) 3,35 (d, J = 8,85 Hz, 1 H) 3,38 - 3,51 (m, 1 H) 4,01 (s, 2 H) 4,96 - 5,16 (m, 1 H) 7,32 - 7,54 (m, 6 H) 7,57 - 7,68 (m, 1 H) 7,75 (dd, J = 7,72, 0,94 Hz, 1 H) 7,91 (s, 1 H)

15 Ejemplo de referencia 347

2-[(trans-4-{6-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclohexil)oxi]butanoato de etilo

- 20 Una mezcla de 4'-[4-(trans-4-hidroxiciclohexil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metilbifenil-2-carbonitrilo (0,87 g), acetato de rodio (II) (dímero) (0,0084 g) y tolueno (10 ml) se calentó a 80 °C en una atmósfera de argón, una solución de éster etílico del ácido 2-diazobutírico (1,0 g) en tolueno (10 ml) se añadió gota a gota, y la mezcla se agitó a 80 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se añadió a agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,78 g, 71 %).

- 25 RMN de ^1H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,88 (t, J = 7,35 Hz, 3 H) 0,95 (t, J = 7,35 Hz, 3 H) 1,18 - 1,78 (m, 11 H) 1,99 - 2,22 (m, 2 H) 2,52 - 2,67 (m, 2 H) 2,89 - 3,04 (m, 2 H) 3,25 - 3,41 (m, 1 H) 3,93 - 4,22 (m, 5 H) 4,81 - 5,01 (m, 1 H) 7,36 - 7,44 (m, 2 H) 7,45 - 7,52 (m, 2 H) 7,52 - 7,63 (m, 2 H) 7,73 - 7,82 (m, 1 H) 7,92 (dd, J = 7,72, 1,13 Hz, 1 H) 8,18 (s, 1 H)

Ejemplo de referencia 348

- 30 4'-({4-[trans-4-(1-etil-2-hidroxi-2-metilpropoxi)ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

- 35 2-[(trans-4-{6-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclohexil)oxi]butanoato de etilo (0,20 g) se disolvió en tetrahidrofurano (2 ml), bromuro de metilmagnesio (1,0 ml, solución de tetrahidrofurano 1,0 M) se añadió gota a gota a 0 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió bromuro de metilmagnesio (1,0 ml, solución de tetrahidrofurano 1,0 M), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se añadió a ácido clorhídrico 1 M, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,12 g, 65 %).

- 40 RMN de ^1H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,89 - 0,99 (m, 6 H) 1,02 (s, 3 H) 1,08 (s, 3 H) 1,13 - 1,41 (m, 4 H) 1,45 - 1,81 (m, 4 H) 2,02 - 2,22 (m, 2 H) 2,52 - 2,67 (m, 2 H) 2,88 - 3,09 (m, 3 H) 3,44 - 3,62 (m, 1 H) 3,99 (s, 2 H) 4,11 (s, 1 H) 4,76 - 5,00 (m, 1 H) 7,35 - 7,44 (m, 2 H) 7,46 - 7,51 (m, 2 H) 7,53 - 7,63 (m, 2 H) 7,72 - 7,82 (m, 1 H) 7,92 (dd, J = 7,72, 0,94 Hz, 1 H) 8,18 (s, 1 H)

Ejemplo de referencia 349

- 45 2-[(trans-4-{6-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-2-metil-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclohexil)oxi]butanoato de etilo

- 50 Una mezcla de 4'-[4-(trans-4-hidroxiciclohexil)-2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metilbifenil-2-carbonitrilo (0,77 g), acetato de rodio (II) (dímero) (0,0070 g) y tolueno (10 ml) se calentó a 80 °C en una atmósfera de argón, una solución de éster etílico del ácido 2-diazobutírico (0,91 g) en tolueno (10 ml) se añadió gota a gota, y la mezcla se agitó a 80 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se añadió a agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,69 g, 73 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,88 (t, J = 7,44 Hz, 3 H) 0,95 (t, J = 7,35 Hz, 3 H) 1,18 - 1,76 (m, 11 H) 2,00 - 2,21 (m, 2 H) 2,35 (s, 3 H) 2,52 - 2,64 (m, 2 H) 2,84 - 2,98 (m, 2 H) 3,33 - 3,41 (m, 1 H) 3,91 - 4,22 (m, 5 H) 4,75 - 4,99 (m, 1 H) 7,32 - 7,43 (m, 2 H) 7,45 - 7,51 (m, 2 H) 7,53 - 7,62 (m, 2 H) 7,72 - 7,82 (m, 1 H) 7,92 (dd, J = 7,91, 0,94 Hz, 1 H)

5 Ejemplo de referencia 350

4'-({4-[trans-4-(1-etil-2-hidroxi-2-metilpropoxi)ciclohexil]-2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

2-[(trans-4-{6-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-2-metil-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclohexil)oxi]butanoato de etilo (0,20 g) se disolvió en tetrahidrofurano (2 ml), bromuro de metilmagnesio (1,0 ml, solución de tetrahidrofurano 1,0 M) se añadió gota a gota a 0 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió bromuro de metilmagnesio (1,0 ml, solución de tetrahidrofurano 1,0 M), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se añadió a ácido clorhídrico 1 M, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,11 g, 60 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,87 - 0,98 (m, 6 H) 1,02 (s, 3 H) 1,08 (s, 3 H) 1,12 - 1,37 (m, 4 H) 1,46 - 1,75 (m, 4 H) 2,02 - 2,19 (m, 2 H) 2,36 (s, 3 H) 2,52 - 2,64 (m, 2 H) 2,86 - 2,98 (m, 2 H) 3,04 (dd, J = 9,14, 2,92 Hz, 1 H) 3,42 - 3,61 (m, 1 H) 3,97 (s, 2 H) 4,12 (s, 1 H) 4,74 - 4,98 (m, 1 H) 7,35 - 7,43 (m, 2 H) 7,45 - 7,52 (m, 2 H) 7,52 - 7,63 (m, 2 H) 7,72 - 7,83 (m, 1 H) 7,92 (dd, J = 7,72, 1,13 Hz, 1 H)

20 Ejemplo de referencia 351

4'-({4-[trans-4-(2-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}-3-oxopropoxi)ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

Una mezcla de 4'-[(4-{trans-4-[(2-hidroxibut-3-en-1-il)oxi]ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo (0,43 g), 2,6-lutidina (0,18 ml), trifluorometanosulfonato de terc-butil(dimetil)sililo (0,36 ml) y tetrahidrofurano (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. La mezcla de reacción se añadió a ácido clorhídrico 1 M, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con hidrogenocarbonato de sodio saturado y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo que se obtuvo por purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice se mezcló con peryodato de sodio (0,85 g), acetona (10 ml), acetonitrilo (10 ml), agua (10 ml) y tetróxido de osmio (0,14 g, catalizador inmovilizado al 7 %), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 40 h. El precipitado se retiró por filtración, y el filtrado se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,43 g, 83 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,00 (s, 6 H) 0,90 (s, 9 H) 0,95 (t, J = 7,35 Hz, 3 H) 1,19 - 1,37 (m, 2 H) 1,47 - 1,79 (m, 4 H) 2,01 - 2,22 (m, 2 H) 2,52 - 2,68 (m, 2 H) 2,86 - 3,08 (m, 2 H) 3,34 - 3,49 (m, 1 H) 3,64 - 3,76 (m, 2 H) 3,99 (s, 2 H) 4,33 (t, J = 4,62 Hz, 1 H) 4,76 - 5,03 (m, 1 H) 7,36 - 7,44 (m, 2 H) 7,45 - 7,51 (m, 2 H) 7,53 - 7,63 (m, 2 H) 7,71 - 7,84 (m, 1 H) 7,93 (dd, J = 7,72, 0,94 Hz, 1 H) 8,18 (s, 1 H) 9,58 (s, 1 H)

Ejemplo de referencia 352

4'-({4-[trans-4-(2-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}-3,3-difluoropropoxi)ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

4'-({4-[trans-4-(2-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}-3-oxopropoxi)ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo (lote 1: 0,37 g, lote 2: 0,050 g) se disolvió en tolueno (lote 1: 4 ml, lote 2: 1 ml), trifluoruro de N,N-dietilaminoazufre (lote 1: 0,28 g, lote 2: 0,037 g) se añadió a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente (lote 1: 1,5 h, lote 2: 3 h). Las mezclas de reacción del lote 1 y el lote 2 se combinaron, se añadió de manera gradual una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,30 g, 67 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,09 (d, J = 6,44 Hz, 6 H) 0,88 (s, 9 H) 0,95 (t, J = 7,19 Hz, 3 H) 1,20 - 1,42 (m, 2 H) 1,48 - 1,84 (m, 4 H) 2,01 - 2,21 (m, 2 H) 2,53 - 2,70 (m, 2 H) 2,90 - 3,05 (m, 2 H) 3,34 - 3,43 (m, 1 H) 3,44 - 3,64 (m, 2 H) 3,89 - 4,01 (m, 3 H) 4,75 - 5,04 (m, 1 H) 5,93 (dt, J = 55,09, 3,41 Hz, 1 H) 7,34 - 7,45 (m, 2 H) 7,45 - 7,52 (m, 2 H) 7,53 - 7,64 (m, 2 H) 7,72 - 7,84 (m, 1 H) 7,93 (d, J = 7,57 Hz, 1 H) 8,19 (s, 1 H)

Ejemplo de referencia 353

[(trans-4-{6-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-2-metil-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclohexil)oxi]acetato de etilo

Una mezcla de 4'-[4-(trans-4-hidroxyciclohexil)-2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo (1,5 g), acetato de rodio (II) (dímero) (0,0070 g) y tolueno (15 ml) se calentó a 80 °C en una atmósfera de argón, una solución de 2-diazoacetato de etilo (1,6 g) en tolueno (15 ml) se añadió gota a gota, y la mezcla se agitó a 80 °C durante 10 min. La mezcla de reacción se añadió a agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (1,0 g, 56 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,94 (t, J = 7,19 Hz, 3 H) 1,21 (t, J = 7,19 Hz, 3 H) 1,24 - 1,40 (m, 2 H) 1,47 - 1,81 (m, 4 H) 2,09 - 2,20 (m, 2 H) 2,35 (s, 3 H) 2,51 - 2,66 (m, 2 H) 2,85 - 2,98 (m, 2 H) 3,34 - 3,48 (m, 1 H) 3,97 (s, 2 H) 4,06 - 4,18 (m, 4 H) 4,77 - 4,99 (m, 1 H) 7,36 - 7,43 (m, 2 H) 7,45 - 7,51 (m, 2 H) 7,52 - 7,62 (m, 2 H) 7,70 - 7,83 (m, 1 H) 7,93 (d, J = 7,57 Hz, 1 H)

Ejemplo de referencia 354

4'-[(2-metil-4-{trans-4-[(2-metiloxiran-2-il)metoxi]ciclohexil}-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo.

2-[(trans-4-{6-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-2-metil-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclohexil)oxi]-N-metoxi-N-metilacetamida (0,45 g) se disolvió en tetrahidrofurano (5 ml), bromuro de metilmagnesio (2,3 ml, solución de tetrahidrofurano 1,0 M) se añadió gota a gota, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se añadió a ácido clorhídrico 1 M, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, el residuo se añadió a una mezcla de yoduro de trimetilsulfoxonio (0,20 g), hidruro de sodio (0,038 g) y dimetilsulfóxido (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h por adelantado, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se añadió a agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,19 g, 46 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,94 (t, J = 7,25 Hz, 3 H) 1,20 - 1,38 (m, 5 H) 1,48 - 1,77 (m, 4 H) 2,03 - 2,18 (m, 2 H) 2,36 (s, 3 H) 2,52 - 2,68 (m, 4 H) 2,86 - 2,98 (m, 2 H) 3,33 - 3,42 (m, 2 H) 3,56 (d, J = 11,30 Hz, 1 H) 3,97 (s, 2 H) 4,68 - 4,99 (m, 1 H) 7,33 - 7,44 (m, 2 H) 7,45 - 7,52 (m, 2 H) 7,52 - 7,63 (m, 2 H) 7,71 - 7,83 (m, 1 H) 7,92 (dd, J = 7,72, 0,94 Hz, 1 H)

Ejemplo de referencia 355

4'-({4-[trans-4-(3-fluoro-2-hidroxi-2-metilpropoxi)ciclohexil]-2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

Una mezcla de 4'-[(2-metil-4-{trans-4-[(2-metiloxiran-2-il)metoxi]ciclohexil}-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo (0,19 g), dihidrogenotri fluoruro de tetra-n-butilamonio (0,65 g) y clorobenceno (0,5 ml) se agitó a 120 °C durante 20 h. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,094 g, 46 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,94 (t, J = 7,25 Hz, 3 H) 1,06 (d, J = 2,07 Hz, 3 H) 1,19 - 1,41 (m, 2 H) 1,50 - 1,78 (m, 4 H) 2,03 - 2,17 (m, 2 H) 2,36 (s, 3 H) 2,52 - 2,67 (m, 2 H) 2,82 - 2,98 (m, 2 H) 3,21 - 3,43 (m, 3 H) 3,97 (s, 2 H) 4,19 (d, J = 47,85 Hz, 2 H) 4,78 (s, 1 H) 4,80 - 4,96 (m, 1 H) 7,34 - 7,42 (m, 2 H) 7,45 - 7,52 (m, 2 H) 7,52 - 7,64 (m, 2 H) 7,73 - 7,83 (m, 1 H) 7,92 (dd, J = 7,72, 0,94 Hz, 1 H)

Ejemplo de referencia 356

2-[(trans-4-{6-[(2'-ciano-3-fluorobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclohexil)oxi]butanoato de etilo

Una mezcla de 3'-fluoro-4'-[4-(trans-4-hidroxyciclohexil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo (0,50 g), acetato de rodio (II) (dímero) (0,0050 g) y tolueno (5 ml) se calentó a 80 °C en una atmósfera de argón, una solución de éster etílico del ácido 2-diazobutírico (0,87 g) en tolueno (5 ml) se añadió gota a gota, y la mezcla se agitó a 80 °C durante 10 min. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,35 g, 56 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,88 (t, J = 7,38 Hz, 3 H) 0,95 (t, J = 7,38 Hz, 3 H) 1,13 - 1,79 (m, 11 H) 1,87 - 2,22 (m, 2 H) 2,52 - 3,03 (m, 4 H) 3,25 - 3,38 (m, 1 H) 3,81 - 4,25 (m, 5 H) 4,75 - 4,98 (m, 1 H) 7,21 - 7,39 (m, 2 H) 7,46 (dd, J = 11,17, 1,70 Hz, 1 H) 7,54 - 7,67 (m, 2 H) 7,75 - 7,84 (m, 1 H) 7,91 - 7,99 (m, 1 H) 8,19 (s, 1 H)

Ejemplo de referencia 357

- 5 4'-([4-[trans-4-(1-etil-2-hidroxi-2-metilpropoxi)ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil)-3'-fluorobifenil-2-carbonitrilo

2-[(trans-4-{6-[(2'-ciano-3-fluorobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclohexil)oxi]butanoato de etilo (0,35 g) se disolvió en tetrahydrofurano (4 ml), bromuro de metilmagnesio (1,7 ml, solución de tetrahydrofurano 1,0 M) se añadió gota a gota a 0 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se añadió bromuro de metilmagnesio (3,5 ml, solución de tetrahydrofurano 1,0 M), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se añadió a ácido clorhídrico 1 M, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,20 g, 60 %).

- 15 RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,89 - 0,99 (m, 6 H) 1,01 (s, 3 H) 1,08 (s, 3 H) 1,13 - 1,81 (m, 8 H) 2,01 - 2,21 (m, 2 H) 2,52 - 2,66 (m, 2 H) 2,87 - 3,09 (m, 3 H) 3,44 - 3,62 (m, 1 H) 3,97 (s, 2 H) 4,11 (s, 1 H) 4,77 - 5,00 (m, 1 H) 7,25 - 7,40 (m, 2 H) 7,46 (dd, J = 10,98, 1,51 Hz, 1 H) 7,55 - 7,70 (m, 2 H) 7,75 - 7,86 (m, 1 H) 7,90 - 8,02 (m, 1 H) 8,20 (s, 1 H)

Ejemplo de referencia 358

- 20 4'-[(2-metil-4-{trans-4-[(metilsulfanil)metoxi]ciclohexil}-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil)bifenil-2-carbonitrilo

Una mezcla de 4'-[4-(trans-4-hidroxyciclohexil)-2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil)bifenil-2-carbonitrilo (1,5 g), dimetilsulfóxido (45 ml) y anhídrido acético (15 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 17 h. La mezcla de reacción se añadió a agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,83 g, 49 %).

- 30 RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,94 (t, J = 7,35 Hz, 3 H) 1,22 - 1,45 (m, 2 H) 1,50 - 1,81 (m, 4 H) 2,02 - 2,15 (m, 5 H) 2,37 (s, 3 H) 2,52 - 2,72 (m, 2 H) 2,82 - 3,04 (m, 2 H) 3,53 - 3,73 (m, 1 H) 3,97 (s, 2 H) 4,69 (s, 2 H) 4,80 - 5,06 (m, 1 H) 7,34 - 7,44 (m, 2 H) 7,45 - 7,52 (m, 2 H) 7,53 - 7,66 (m, 2 H) 7,72 - 7,85 (m, 1 H) 7,92 (dd, J = 7,91, 1,13 Hz, 1 H)

Ejemplo de referencia 359

- 35 4'-[(4-{trans-4-[(1-hidroxyciclobutil)metoxi]ciclohexil}-2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil)bifenil-2-carbonitrilo

4'-[(2-metil-4-{trans-4-[(metilsulfanil)metoxi]ciclohexil}-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil)bifenil-2-carbonitrilo (1,3 g) se disolvió en tolueno (10 ml), y cloruro de sulfuro (0,20 ml) se añadió a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, el precipitado se eliminó por filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se mezcló con ciclobutanona (1,7 g) y tetrahydrofurano (5 ml), y yoduro de samario (48 ml, solución de tetrahydrofurano 0,1 M) se añadió gota a gota a temperatura ambiente en una atmósfera de argón. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se añadió a una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,098 g, 7,1 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,94 (t, J = 7,19 Hz, 3 H) 1,19 - 2,22 (m, 14 H) 2,36 (s, 3 H) 2,54 - 2,69 (m, 2 H) 2,84 - 3,03 (m, 2 H) 3,33 - 3,43 (m, 3 H) 3,97 (s, 2 H) 4,73 - 4,98 (m, 2 H) 7,34 - 7,44 (m, 2 H) 7,45 - 7,52 (m, 2 H) 7,53 - 7,65 (m, 2 H) 7,71 - 7,82 (m, 1 H) 7,93 (d, J = 7,19 Hz, 1 H)

Ejemplo de referencia 360

- 50 3'-fluoro-4'-([9-[trans-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)ciclohexil]-2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil)bifenil-2-carbonitrilo

[(trans-4-{6-[(2'-ciano-3-fluorobifenil-4-il)metil]-2-metil-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclohexil)oxi]acetato de etilo (0,60 g) se disolvió en tetrahydrofurano (6 ml), bromuro de metilmagnesio (3,0 ml,

solución de tetrahidrofurano 1,0 M) se añadió gota a gota a 0 °C, y la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h y, a continuación, a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se añadió a ácido clorhídrico 1 M, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,39 g, 66 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,94 (t, J = 7,19 Hz, 3 H) 1,06 (s, 6 H) 1,21 - 1,38 (m, 2 H) 1,46 - 1,77 (m, 4 H) 2,03 - 2,17 (m, 2 H) 2,37 (s, 3 H) 2,51 - 2,65 (m, 2 H) 2,82 - 2,98 (m, 2 H) 3,19 (s, 2 H) 3,24 - 3,38 (m, 1 H) 3,94 (s, 2 H) 4,22 (s, 1 H) 4,66 - 5,01 (m, 1 H) 7,23 - 7,38 (m, 2 H) 7,45 (d, J = 9,47 Hz, 1 H) 7,54 - 7,69 (m, 2 H) 7,73 - 7,85 (m, 1 H) 7,95 (d, J = 7,95 Hz, 1 H)

Ejemplo de referencia 361

2-[(trans-4-{6-[(2'-ciano-3-fluorobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclohexil)oxi]pent-4-enoato de etilo

Una mezcla de 3'-fluoro-4'-{[4-(trans-4-hidroxyciclohexil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo (2,0 g), acetato de rodio (II) (dímero) (0,018 g) y tolueno (20 ml) se calentó a 80 °C en una atmósfera de argón, una solución de 2-diazopent-4-enoato de etilo (3,8 g) en tolueno (20 ml) se añadió gota a gota, y la mezcla se agitó a 80 °C durante 10 min. Adicionalmente, se añadió una solución de 2-diazopent-4-enoato de etilo (3,8 g) en tolueno (10 ml), y la mezcla se agitó a 80 °C durante 10 min. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,81 g, 32 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,95 (t, J = 7,35 Hz, 3 H) 1,13 - 1,77 (m, 9 H) 1,87 - 2,19 (m, 2 H) 2,26 - 2,48 (m, 2 H) 2,53 - 3,06 (m, 4 H) 3,33 - 3,43 (m, 1 H) 3,97 (s, 2 H) 4,07 - 4,22 (m, 3 H) 4,78 - 4,97 (m, 1 H) 4,99 - 5,24 (m, 2 H) 5,66 - 5,88 (m, 1 H) 7,25 - 7,40 (m, 2 H) 7,41 - 7,51 (m, 1 H) 7,54 - 7,68 (m, 2 H) 7,74 - 7,87 (m, 1 H) 7,95 (dd, J = 7,82, 1,04 Hz, 1 H) 8,19 (s, 1 H)

Ejemplo de referencia 362

2-[(trans-4-{6-[(2'-ciano-3-fluorobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclohexil)oxi]-4-hidroxibutanoato de etilo

Una mezcla de 2-[(trans-4-{6-[(2'-ciano-3-fluorobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclohexil)oxi]pent-4-enoato de etilo (0,81 g), peryodato de sodio (1,4 g), acetona (20 ml), acetonitrilo (20 ml), agua (20 ml) y tetróxido de osmio (0,24 g, catalizador inmovilizado al 7 %) se agitó a temperatura ambiente durante 14 h. El precipitado se retiró por filtración, y el filtrado se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (5 ml) y metanol (10 ml). Se añadió a 0 °C tetrahidroborato de sodio (0,084 g), y la mezcla se agitó a 0 °C durante 3 h. Una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio se añadió a la mezcla de reacción. Después de la evaporación del disolvente a presión reducida, el residuo se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,29 g, 36 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,95 (t, J = 7,35 Hz, 3 H) 1,21 (t, J = 7,06 Hz, 3 H) 1,25 - 1,89 (m, 8 H) 1,95 - 2,20 (m, 2 H) 2,52 - 2,65 (m, 2 H) 2,90 - 3,05 (m, 2 H) 3,26 - 3,41 (m, 1 H) 3,42 - 3,56 (m, 2 H) 3,97 (s, 2 H) 4,06 - 4,23 (m, 3 H) 4,52 (t, J = 5,09 Hz, 1 H) 4,77 - 4,99 (m, 1 H) 7,25 - 7,40 (m, 2 H) 7,46 (dd, J = 11,11, 1,70 Hz, 1 H) 7,55 - 7,69 (m, 2 H) 7,73 - 7,86 (m, 1 H) 7,95 (dd, J = 7,72, 0,94 Hz, 1 H) 8,19 (s, 1 H)

Ejemplo de referencia 363

2-[(trans-4-{6-[(2'-ciano-3-fluorobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclohexil)oxi]-4-[(4-metilfenil)sulfonil]oxi]butanoato de etilo

Una mezcla de 2-[(trans-4-{6-[(2'-ciano-3-fluorobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclohexil)oxi]-4-hidroxibutanoato de etilo (0,47 g), cloruro de 4-metilbencenosulfonilo (0,59 g) y piridina (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se añadió a ácido clorhídrico 1 M, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,42 g, 70 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,95 (t, J = 7,38 Hz, 3 H) 1,14 - 2,05 (m, 13 H) 2,39 (s, 3 H) 2,42 - 2,59 (m, 2 H) 2,89 - 3,03 (m, 2 H) 3,19 - 3,31 (m, 1 H) 3,98 (s, 2 H) 4,03 - 4,18 (m, 5 H) 4,70 - 4,91 (m, 1 H) 7,25 - 7,41 (m, 2 H) 7,42 - 7,55 (m, 3 H) 7,55 - 7,67 (m, 2 H) 7,74 - 7,85 (m, 3 H) 7,95 (d, J = 7,95 Hz, 1 H) 8,21 (s, 1 H)

Ejemplo de referencia 364

1-[(trans-4-{6-[(2'-ciano-3-fluorobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclohexil)oxi]ciclopropanocarboxilato de etilo

5 Una mezcla de 2-[(trans-4-{6-[(2'-ciano-3-fluorobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclohexil)oxi]-4-[[4-(4-metilfenil)sulfonil]oxi]butanoato de etilo (0,42 g), terc-butóxido de potasio (0,24 g) y tetrahidrofurano (5 ml) se agitó a 0 °C durante 10 min. La mezcla de reacción se añadió a ácido clorhídrico 1 M, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,051 g, 15 %).

10 RMN de ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,07 (t, J = 7,25 Hz, 3 H) 1,14 - 1,88 (m, 13 H) 2,17 - 2,32 (m, 2 H) 2,59 - 2,82 (m, 2 H) 2,98 - 3,11 (m, 2 H) 3,56 - 3,78 (m, 1 H) 4,02 (s, 2 H) 4,19 (c, J = 7,16 Hz, 2 H) 4,87 - 5,16 (m, 1 H) 7,21 - 7,52 (m, 5 H) 7,59 - 7,69 (m, 1 H) 7,76 (d, J = 7,72 Hz, 1 H) 7,91 (s, 1 H)

Ejemplo de referencia 365

15 3'-fluoro-4'-[[4-(trans-4-{[1-(1-hidroxi-1-metiletil)ciclopropil]oxi}ciclohexil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo

20 1-[(trans-4-{6-[(2'-ciano-3-fluorobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclohexil)oxi]ciclopropanocarboxilato de etilo (0,051 g) se disolvió en tetrahidrofurano (1 ml), bromuro de metilmagnesio (0,25 ml, solución de tetrahidrofurano 1,0 M) se añadió gota a gota a 0 °C, y la mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min y, a continuación, a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió bromuro de metilmagnesio (1,0 ml, solución de tetrahidrofurano 1,0 M), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Se añadió bromuro de metilmagnesio (1,0 ml, solución de tetrahidrofurano 1,0 M), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. La mezcla de reacción se añadió a ácido clorhídrico 1 M, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,032 g, 65 %).

25 RMN de ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 0,64 - 0,91 (m, 4 H) 1,06 (t, J = 7,35 Hz, 3 H) 1,23 (s, 6 H) 1,39 - 1,55 (m, 2 H) 1,64 - 1,86 (m, 4 H) 2,06 - 2,14 (m, 2 H) 2,58 - 2,82 (m, 2 H) 2,96 - 3,12 (m, 2 H) 3,49 - 3,70 (m, 1 H) 4,01 (s, 2 H) 4,90 - 5,14 (m, 1 H) 7,19 - 7,30 (m, 2 H) 7,30 - 7,55 (m, 3 H) 7,59 - 7,69 (m, 1 H) 7,72 - 7,82 (m, 1 H) 7,92 (s, 1 H)

Ejemplo de referencia 366

2-[(trans-4-{6-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclohexil)oxi]pent-4-enoato de etilo

35 Una mezcla de 4'-[[4-(trans-4-hidroxyciclohexil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo (1,8 g), acetato de rodio (II) (dímero) (0,018 g) y tolueno (20 ml) se calentó a 80 °C en una atmósfera de argón, una solución de 2-diazopent-4-enoato de etilo (3,7 g) en tolueno (20 ml) se añadió gota a gota, y la mezcla se agitó a 80 °C durante 10 min. Adicionalmente, se añadió una solución de 2-diazopent-4-enoato de etilo (3,7 g) en tolueno (10 ml), y la mezcla se agitó a 80 °C durante 10 min. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,98 g, 41 %).

40 RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,95 (t, J = 7,38 Hz, 3 H) 1,21 (t, J = 7,00 Hz, 3 H) 1,27 - 1,76 (m, 6 H) 1,90 - 2,18 (m, 2 H) 2,26 - 2,48 (m, 2 H) 2,52 - 3,04 (m, 4 H) 3,32 - 3,43 (m, 1 H) 3,99 (s, 2 H) 4,05 - 4,22 (m, 3 H) 4,83 - 4,98 (m, 1 H) 5,02 - 5,25 (m, 2 H) 5,66 - 5,87 (m, 1 H) 7,35 - 7,44 (m, 2 H) 7,45 - 7,52 (m, 2 H) 7,53 - 7,63 (m, 2 H) 7,71 - 7,83 (m, 1 H) 7,89 - 7,98 (m, 1 H) 8,18 (s, 1 H)

Ejemplo de referencia 367

2-[(trans-4-{6-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclohexil)oxi]-4-hidroxibutanoato de etilo

50 Una mezcla de 2-[(trans-4-{6-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclohexil)oxi]pent-4-enoato de etilo (0,98 g), peryodato de sodio (1,7 g), acetona (20 ml), acetonitrilo (20 ml), agua (20 ml) y tetróxido de osmio (0,30 g, catalizador inmovilizado al 7 %) se agitó a temperatura ambiente durante 14 h. El precipitado se retiró por filtración, y el filtrado se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (5 ml) y metanol (10 ml), tetrahidroborato de sodio (0,10 g) se añadió a 0 °C, y la mezcla se agitó a 0 °C durante 2 h. Una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio se añadió a la

mezcla de reacción. Después de la evaporación del disolvente a presión reducida, el residuo se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,37 g, 37 %).

- 5 RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,95 (t, J = 7,38 Hz, 3 H) 1,21 (t, J = 7,19 Hz, 3 H) 1,25 - 1,88 (m, 8 H) 1,99 - 2,21 (m, 2 H) 2,52 - 2,66 (m, 2 H) 2,90 - 3,04 (m, 2 H) 3,29 - 3,41 (m, 1 H) 3,43 - 3,54 (m, 2 H) 3,99 (s, 2 H) 4,06 - 4,21 (m, 3 H) 4,53 (t, J = 5,30 Hz, 1 H) 4,79 - 5,03 (m, 1 H) 7,36 - 7,44 (m, 2 H) 7,45 - 7,52 (m, 2 H) 7,52 - 7,64 (m, 2 H) 7,73 - 7,83 (m, 1 H) 7,88 - 8,00 (m, 1 H) 8,18 (s, 1 H)

Ejemplo de referencia 368

- 10 2-[(trans-4-{6-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclohexil)oxi]-4-[(4-metilfenil)sulfonyl]oxi]butanoato de etilo

Una mezcla de 2-[(trans-4-{6-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclohexil)oxi]-4-hidroxi]butanoato de etilo (0,54 g), cloruro de 4-metilbencenosulfonilo (0,70 g) y piridina (6 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 75 min. La mezcla de reacción se añadió a ácido clorhídrico 1 M, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,45 g, 65 %).

- 15 RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,95 (t, J = 7,19 Hz, 3 H) 1,15 - 1,35 (m, 5 H) 1,47 - 1,73 (m, 4 H) 1,74 - 1,89 (m, 2 H) 1,90 - 2,07 (m, 2 H) 2,40 (s, 3 H) 2,43 - 2,61 (m, 2 H) 2,90 - 3,06 (m, 2 H) 3,20 - 3,31 (m, 1 H) 3,95 - 4,19 (m, 7 H) 4,64 - 4,99 (m, 1 H) 7,32 - 7,65 (m, 8 H) 7,71 - 7,88 (m, 3 H) 7,93 (d, J = 7,95 Hz, 1 H) 8,19 (s, 1 H)

Ejemplo de referencia 369

1-[(trans-4-{6-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclohexil)oxi]ciclopropanocarboxilato de etilo

- 25 Una mezcla de 2-[(trans-4-{6-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclohexil)oxi]-4-[(4-metilfenil)sulfonyl]oxi]butanoato de etilo (0,45 g), terc-butóxido de potasio (0,26 g) y tetrahidrofurano (20 ml) se agitó a -10 °C durante 10 min. La mezcla de reacción se añadió a ácido clorhídrico 1 M, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,19 g, 55 %).

- 30 RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,94 (t, J = 7,38 Hz, 3 H) 1,06 - 1,80 (m, 13 H) 2,02 - 2,22 (m, 2 H) 2,51 - 2,68 (m, 2 H) 2,87 - 3,04 (m, 2 H) 3,48 - 3,71 (m, 1 H) 3,99 (s, 2 H) 4,11 (c, J = 7,07 Hz, 2 H) 4,68 - 5,03 (m, 1 H) 7,36 - 7,45 (m, 2 H) 7,45 - 7,51 (m, 2 H) 7,52 - 7,64 (m, 2 H) 7,71 - 7,82 (m, 1 H) 7,93 (d, J = 7,95 Hz, 1 H) 8,18 (s, 1 H)

Ejemplo de referencia 370

- 35 4'-[[4-(trans-4-{1-(1-hidroxi-1-metiletil)ciclopropil]oxi}ciclohexil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo

- 40 1-[(trans-4-{6-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclohexil)oxi]ciclopropanocarboxilato de etilo (0,19 g) se disolvió en tetrahidrofurano (2 ml), bromuro de metilmagnesio (3,3 ml, solución de tetrahidrofurano 1,0 M) se añadió gota a gota a 0 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió bromuro de metilmagnesio (3,3 ml, solución de tetrahidrofurano 1,0 M), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Se añadió bromuro de metilmagnesio (3,3 ml, solución de tetrahidrofurano 1,0 M), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. La mezcla de reacción se añadió a ácido clorhídrico 1 M, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,049 g, 26 %).

45 RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,55 - 0,67 (m, 2 H) 0,68 - 0,77 (m, 2 H) 0,94 (t, J = 7,35 Hz, 3 H) 1,14 (s, 6 H) 1,21 - 1,39 (m, 2 H) 1,45 - 1,73 (m, 4 H) 1,96 - 2,07 (m, 2 H) 2,53 - 2,67 (m, 2 H) 2,90 - 3,04 (m, 2 H) 3,44 - 3,62 (m, 1 H) 3,99 (s, 2 H) 4,20 (s, 1 H) 4,74 - 4,97 (m, 1 H) 7,32 - 7,64 (m, 6 H) 7,72 - 7,81 (m, 1 H) 7,90 - 7,97 (m, 1 H) 8,18 (s, 1 H)

50

Ejemplo de referencia 371

2-[(trans-4-{6-[(2'-ciano-3-fluorobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclohexil)oxi]propanoato de etilo

- 5 Una mezcla de 3'-fluoro-4'-[(4-(trans-4-hidroxyciclohexil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo (3,0 g), acetato de rodio (II) (dímero) (0,027 g) y tolueno (30 ml) se calentó a 80 °C en una atmósfera de argón, una solución de 2-diazopropionato de etilo (3,2 g) en tolueno (30 ml) se añadió gota a gota, y la mezcla se agitó a 80 °C durante 10 min. Se añadió una solución de 2-diazopropionato de etilo (1,6 g) en tolueno (10 ml), y la mezcla se agitó a 80 °C durante 10 min. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (3,2 g, 88 %).

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,95 (t, J = 7,38 Hz, 3 H) 1,13 - 1,76 (m, 12 H) 1,88 - 2,18 (m, 2 H) 2,52 - 2,64 (m, 2 H) 2,91 - 3,04 (m, 2 H) 3,33 - 3,43 (m, 1 H) 3,97 (s, 2 H) 4,06 - 4,23 (m, 3 H) 4,79 - 4,96 (m, 1 H) 7,25 - 7,40 (m, 2 H) 7,42 - 7,49 (m, 1 H) 7,56 - 7,67 (m, 2 H) 7,74 - 7,86 (m, 1 H) 7,92 - 8,00 (m, 1 H) 8,19 (s, 1 H)

Ejemplo de referencia 372

- 15 3'-fluoro-4'-({4-[trans-4-(2-hidroxi-1-metiletoxi)ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

- 20 Una mezcla de 2-[(trans-4-{6-[(2'-ciano-3-fluorobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclohexil)oxi]propanoato de etilo (1,5 g), tetrahidrobórato de litio (0,18 g) y tetrahidrofurano (15 ml) se agitó a 0 °C durante 1 h y, a continuación, a temperatura ambiente durante 6 h. Adicionalmente, se añadió tetrahidrobórato de litio (0,18 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. La mezcla de reacción se añadió a una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,81 g, 58 %).

- 25 RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,95 (t, J = 7,35 Hz, 3 H) 1,03 (d, J = 6,22 Hz, 3 H) 1,22 - 1,41 (m, 2 H) 1,52 - 1,76 (m, 4 H) 1,99 - 2,14 (m, 2 H) 2,52 - 2,68 (m, 2 H) 2,86 - 3,05 (m, 2 H) 3,17 - 3,60 (m, 4 H) 3,97 (s, 2 H) 4,75 - 4,98 (m, 1 H) 7,24 - 7,68 (m, 5 H) 7,70 - 7,88 (m, 1 H) 7,95 (dd, J = 7,72, 0,94 Hz, 1 H) 8,20 (s, 1 H)

Ejemplo de referencia 373

- 30 3'-fluoro-4'-({4-[trans-4-(1-oxiran-2-iletoxi)ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

- 35 Una mezcla de 3'-fluoro-4'-({4-[trans-4-(2-hidroxi-1-metiletoxi)ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo (0,81 g), peryodinano de Dess-Martin (1,2 g) y acetonitrilo (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y una solución acuosa de tiosulfato de sodio se añadieron a la mezcla de reacción. Después de la evaporación del disolvente a presión reducida, el residuo se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, el residuo se añadió a una mezcla de yoduro de trimetilsulfoxonio (0,39 g), hidruro de sodio (0,072 g) y dimetilsulfóxido (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h por adelantado, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. La mezcla de reacción se añadió a agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,15 g, 18 %).

- 45 RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,73 - 1,01 (m, 3 H) 1,06 - 1,80 (m, 9 H) 1,92 - 2,14 (m, 2 H) 2,20 - 3,11 (m, 6 H) 3,18 - 3,69 (m, 3 H) 3,97 (s, 2 H) 4,23 - 5,16 (m, 1 H) 7,20 - 7,51 (m, 3 H) 7,53 - 7,70 (m, 2 H) 7,74 - 7,83 (m, 1 H) 7,86 (s, 0,33 H) 7,95 (dd, J = 7,72, 0,94 Hz, 1 H) 8,20 (s, 0,67 H)

Ejemplo de referencia 374

3'-fluoro-4'-({4-[trans-4-(3-fluoro-2-hidroxi-1-metilpropoxi)ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

- 50 Una mezcla de 3'-fluoro-4'-({4-[trans-4-(1-oxiran-2-iletoxi)ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo (0,15 g), dihidrogenotri fluoruro de tetra-n-butilamonio (0,49 g) y clorobenceno (0,5 ml) se agitó a 120 °C durante 24 h y, a continuación, a temperatura ambiente durante 40 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,081 g, 51 %).

RMN de ^1H (300 MHz, CLOROFORMO- d) δ 0,92 - 1,12 (m, 3 H) 1,16 - 1,54 (m, 6 H) 1,60 - 1,89 (m, 3 H) 1,99 - 2,30 (m, 2 H) 2,42 - 3,12 (m, 4 H) 3,39 - 3,78 (m, 3 H) 4,02 (s, 2 H) 4,29 - 4,67 (m, 2 H) 4,98 - 5,18 (m, 1 H) 7,22 - 7,55 (m, 6 H) 7,60 - 7,72 (m, 1 H) 7,73 - 7,83 (m, 1 H) 7,92 (s, 1 H)

Ejemplo de referencia 375

- 5 3'-fluoro-4'-[4-(trans-4-{1-[2-(fluorometil)oxiran-2-il]etoxi}ciclohexil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo

Una mezcla de 3'-fluoro-4'-[4-(trans-4-(3-fluoro-2-hidroxi-1-metilpropoxi)ciclohexil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo (0,15 g), peryodinano de Dess-Martin (0,22 g) y acetonitrilo (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. Una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y una solución acuosa de tiosulfato de sodio se añadieron a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, el residuo se añadió a una mezcla de yoduro de trimetilsulfoxonio (0,057 g), hidruro de sodio (0,010 g) y dimetilsulfóxido (4 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h por adelantado, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se añadió a agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,079 g, 52 %).

20 RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,95 (t, J = 7,35 Hz, 3 H) 1,04 - 1,84 (m, 9 H) 2,00 - 2,15 (m, 2 H) 2,52 - 3,04 (m, 6 H) 3,34 - 3,76 (m, 2 H) 3,97 (s, 2 H) 4,43 - 4,74 (m, 2 H) 4,77 - 5,00 (m, 1 H) 7,12 - 7,53 (m, 3 H) 7,54 - 7,69 (m, 2 H) 7,72 - 7,88 (m, 1 H) 7,95 (dd, J = 7,72, 0,94 Hz, 1 H) 8,20 (s, 1 H)

Ejemplo de referencia 376

3-{6-[(2'-ciano-3-fluorobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il]ciclobutanocarboxilato de etilo

25 Una mezcla de 3-(4H-1,2,4-triazol-3-ilamino)ciclobutanocarboxilato de etilo (4,0 g), 2-[(2'-ciano-3-fluorobifenil-4-il)metil]-3-oxohexanoato de etilo (12 g) y N,N-dietilanilina (15 ml) se agitó a 180 °C durante 48 h y, a continuación, a temperatura ambiente durante 38 h. La mezcla de reacción se añadió a ácido clorhídrico 1 M, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1 M y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (4,0 g, 41 %).

30 RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,94 (t, J = 7,38 Hz, 3 H) 1,11 - 1,27 (m, 3 H) 1,44 - 1,77 (m, 2 H) 2,36 - 3,48 (m, 7 H) 3,87 - 4,24 (m, 4 H) 5,06 - 5,85 (m, 1 H) 7,17 - 7,53 (m, 3 H) 7,54 - 7,73 (m, 2 H) 7,74 - 7,85 (m, 1 H) 7,90 - 8,01 (m, 1 H) 8,13 - 8,30 (m, 1 H)

35 Ejemplo de referencia 377

4'-[4-(3-acetilciclobutil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]-3'-fluorobifenil-2-carbonitrilo

Una mezcla de 3-{6-[(2'-ciano-3-fluorobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il]ciclobutanocarboxilato de etilo (4,0 g), tetrahidrofurano (40 ml), etanol (40 ml) y una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 M (40 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico 1 M. Después de la evaporación del disolvente a presión reducida, el residuo se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, el residuo se mezcló con clorhidrato de N,O-dimetilhidroxiamina (1,1 g), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (2,2 g), 1-hidroxibenzotriazol (1,6 g), trietilamina (3,3 ml) y N,N-dimetilformaldehído (40 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 14 h. La mezcla de reacción se añadió a ácido clorhídrico 1 M, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo que se obtuvo por purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice se disolvió en tetrahidrofurano (40 ml), bromuro de metilmagnesio (23 ml, solución de tetrahidrofurano 1,0 M) se añadió gota a gota a 0 °C, y la mezcla se agitó a 0 °C durante 2 h. Se añadió bromuro de metilmagnesio (11 ml, solución de tetrahidrofurano 1,0 M), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se añadió a ácido clorhídrico 1 M, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (2,8 g, 73 %).

55 RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,94 (t, J = 7,38 Hz, 3 H) 1,46 - 1,77 (m, 2 H) 2,07 - 2,20 (m, 3 H) 2,37 - 2,48 (m, 2 H) 2,85 - 3,57 (m, 5 H) 3,96 (s, 2 H) 5,16 - 5,64 (m, 1 H) 7,20 - 7,53 (m, 3 H) 7,54 - 7,70 (m, 2 H) 7,74 - 7,85 (m,

1 H) 7,95 (d, J = 7,95 Hz, 1 H) 8,13 - 8,31 (m, 1 H)

Ejemplo de referencia 378

3'-fluoro-4'-[[4-(cis-3-hidroxiciclobutil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo

- 5 A una mezcla de 4'-[[4-(3-acetilciclobutil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]-3'-fluorobifenil-2-carbonitrilo (2,8 g), peróxido de hidrógeno al 30 % (48 ml) y cloroformo (50 ml) se añadió de manera gradual gota a gota anhídrido del ácido trifluoroacético (32 ml), y la mezcla se calentó a reflujo durante 15 h. Una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y una solución acuosa de tiosulfato de sodio se añadieron de manera gradual a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, el residuo se mezcló con tetrahidrofurano (30 ml), metanol (30 ml) y una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 M (30 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico 1 M. Después de la evaporación del disolvente a presión reducida, el residuo se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo que se obtuvo por purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice se mezcló con periyodinano de Dess-Martin (2,8 g) y acetonitrilo (15 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y una solución acuosa de tiosulfato de sodio se añadieron a la mezcla de reacción. Después de la evaporación del disolvente a presión reducida, el residuo se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El 33 % del residuo se disolvió en tetrahidrofurano (3 ml) y metanol (5 ml), tetrahidroborato de sodio (0,094 g) se añadió a 0 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 14 h. Se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio a la mezcla de reacción, el disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,67 g, 75 %).

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,95 (t, J = 7,19 Hz, 3 H) 1,48 - 1,73 (m, 2 H) 2,52 - 2,63 (m, 2 H) 2,82 - 3,06 (m, 4 H) 3,82 - 3,98 (m, 3 H) 4,69 - 4,92 (m, 1 H) 5,21 (d, J = 5,68 Hz, 1 H) 7,19 - 7,51 (m, 3 H) 7,53 - 7,68 (m, 2 H) 7,73 - 7,84 (m, 1 H) 7,95 (d, J = 7,57 Hz, 1 H) 8,22 (s, 1 H)

30 Ejemplo de referencia 379

[(cis-3-{6-[(2'-ciano-3-fluorobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclobutil)oxi]acetato de etilo

- Una mezcla de 3'-fluoro-4'-[[4-(cis-3-hidroxiciclobutil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo (0,67 g), acetato de rodio (II) (dímero) (0,0066 g) y tolueno (10 ml) se calentó a 80 °C en una atmósfera de argón, una solución de diazoacetato de etilo (1,5 g) en tolueno (10 ml) se añadió gota a gota, y la mezcla se agitó a 80 °C durante 10 min. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,29 g, 37 %).

- 40 RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,95 (t, J = 7,38 Hz, 3 H) 1,20 (t, J = 7,38 Hz, 3 H) 1,52 - 1,75 (m, 2 H) 2,52 - 2,67 (m, 2 H) 2,86 - 3,26 (m, 4 H) 3,82 - 3,99 (m, 3 H) 4,07 - 4,20 (m, 4 H) 4,79 - 5,08 (m, 1 H) 7,18 - 7,51 (m, 3 H) 7,54 - 7,71 (m, 2 H) 7,73 - 7,86 (m, 1 H) 7,95 (d, J = 7,57 Hz, 1 H) 8,23 (s, 1 H)

Ejemplo de referencia 380

3'-fluoro-4'-[[4-(cis-3-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)ciclobutil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo

- 45 [(cis-3-{6-[(2'-ciano-3-fluorobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclobutil)oxi]acetato de etilo (0,29 g) se disolvió en tetrahidrofurano (3 ml), bromuro de metilmagnesio (1,6 ml, solución de tetrahidrofurano 1,0 M) se añadió gota a gota a 0 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se añadió a ácido clorhídrico 1 M, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,17 g, 60 %).

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,95 (t, J = 7,38 Hz, 3 H) 1,08 (s, 6 H) 1,49 - 1,73 (m, 2 H) 2,53 - 2,71 (m, 2 H) 2,87 - 3,07 (m, 4 H) 3,11 (s, 2 H) 3,73 - 3,87 (m, 1 H) 3,96 (s, 2 H) 4,29 (s, 1 H) 4,70 - 5,03 (m, 1 H) 7,22 - 7,51 (m, 3 H) 7,54 - 7,68 (m, 2 H) 7,73 - 7,84 (m, 1 H) 7,95 (d, J = 7,57 Hz, 1 H) 8,22 (s, 1 H)

Ejemplo de referencia 381

trans-3-{6-[(2'-ciano-3-fluorobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclobutanocarboxilato de etilo

Una mezcla de 3-(4H-1,2,4-triazol-3-ilamino)ciclobutanocarboxilato de etilo (2,5 g), 2-[(2'-ciano-3-fluorobifenil-4-il)metil]-3-oxohexanoato de etilo (7,9 g) y N,N-dietilanilina (10 ml) se agitó a 180 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se añadió a ácido clorhídrico 1 M, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1 M y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,86 g, 14 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,95 (t, J = 7,19 Hz, 3 H) 1,18 - 1,27 (m, 3 H) 1,28 - 1,73 (m, 2 H) 2,17 - 3,46 (m, 7 H) 3,97 (s, 2 H) 4,14 (c, J = 7,07 Hz, 2 H) 5,50 - 5,77 (m, 1 H) 7,22 - 7,51 (m, 3 H) 7,53 - 7,71 (m, 2 H) 7,73 - 7,85 (m, 1 H) 7,95 (d, J = 7,57 Hz, 1 H) 8,24 (s, 1 H)

Ejemplo de referencia 382

4'-{[4-(trans-3-acetilciclobutil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}-3'-fluorobifenil-2-carbonitrilo

Una mezcla de trans-3-{6-[(2'-ciano-3-fluorobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-9(5H)-il}ciclobutanocarboxilato de etilo (0,86 g), tetrahidrofurano (10 ml), etanol (10 ml) y una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 M (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico 1 M. Después de la evaporación del disolvente a presión reducida, el residuo se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, el residuo se mezcló con clorhidrato de N,O-dimetilhidroxiamina (0,24 g), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0,48 g), 1-hidroxibenzotriazol (0,33 g), trietilamina (0,69 ml) y N,N-dimetilformaldehído (10 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 14 h. La mezcla de reacción se añadió a ácido clorhídrico 1 M, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo que se obtuvo por cromatografía en columna sobre gel de sílice se disolvió en tetrahidrofurano (10 ml), bromuro de metilmagnesio (6,6 ml, solución de tetrahidrofurano 1,0 M) se añadió gota a gota a 0 °C, y la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se añadió a ácido clorhídrico 1 M, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,49 g, 60 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,95 (t, J = 7,38 Hz, 3 H) 1,40 - 1,82 (m, 2 H) 2,15 (s, 3 H) 2,38 - 2,48 (m, 2 H) 2,83 - 3,05 (m, 2 H) 3,12 - 3,28 (m, 2 H) 3,34 - 3,56 (m, 1 H) 3,96 (s, 2 H) 5,10 - 5,60 (m, 1 H) 7,15 - 7,51 (m, 3 H) 7,51 - 7,67 (m, 2 H) 7,71 - 7,86 (m, 1 H) 7,95 (d, J = 7,57 Hz, 1 H) 8,24 (s, 1 H)

Ejemplo de referencia 383

3'-fluoro-4'-{[4-(trans-3-hidroxyciclobutil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo

A una mezcla de 4'-{[4-(trans-3-acetilciclobutil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}-3'-fluorobifenil-2-carbonitrilo (0,49 g), peróxido de hidrógeno al 30 % (8,3 ml) y cloroformo (10 ml) se añadió de manera gradual gota a gota anhídrido del ácido trifluoroacético (5,6 ml), y la mezcla se calentó a reflujo durante 14 h. Una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y una solución acuosa de tiosulfato de sodio se añadieron de manera gradual a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se mezcló con tetrahidrofurano (5 ml), metanol (5 ml) y una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 M (5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h, y la mezcla de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico 1 M. Después de la evaporación del disolvente a presión reducida, y el residuo se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,29 g, 62 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,94 (t, J = 7,19 Hz, 3 H) 1,48 - 1,71 (m, 2 H) 2,07 - 2,24 (m, 2 H) 2,80 - 3,05 (m, 2 H) 3,09 - 3,29 (m, 2 H) 3,97 (s, 2 H) 4,33 - 4,61 (m, 1 H) 5,11 (d, J = 4,92 Hz, 1 H) 5,51 - 5,88 (m, 1 H) 7,21 - 7,50 (m, 3 H) 7,54 - 7,71 (m, 2 H) 7,73 - 7,88 (m, 1 H) 7,95 (d, J = 7,95 Hz, 1 H) 8,22 (s, 1 H)

Ejemplo de referencia 384

[(trans-3-{6-[(2'-ciano-3-fluorobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclobutil)oxi]acetato de etilo

5 Una mezcla de 3'-fluoro-4'-{[4-(trans-3-hidroxyciclobutil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo (0,29 g), acetato de rodio (II) (dímero) (0,0028 g) y tolueno (3 ml) se calentó a 80 °C en una atmósfera de argón, una solución de diazoacetato de etilo (0,16 g) en tolueno (3 ml) se añadió gota a gota, y la mezcla se agitó a 80 °C durante 10 min. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,95 g, 27 %).

10 RMN de ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,06 (t, J = 7,35 Hz, 3 H) 1,26 - 1,36 (m, 3 H) 1,61 - 1,82 (m, 2 H) 2,39 - 2,68 (m, 2 H) 2,95 - 3,12 (m, 2 H) 3,18 - 3,43 (m, 2 H) 4,02 (s, 2 H) 4,05 (s, 2 H) 4,24 (c, J = 7,10 Hz, 2 H) 4,49 - 4,67 (m, 1 H) 5,77 - 6,02 (m, 1 H) 7,21 - 7,31 (m, 2 H) 7,33 - 7,57 (m, 3 H) 7,58 - 7,71 (m, 1 H) 7,72 - 7,80 (m, 1 H) 7,93 (s, 1 H)

Ejemplo de referencia 385

15 3'-fluoro-4'-{[4-(trans-3-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)ciclobutil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo

20 [(trans-3-{6-[(2'-ciano-3-fluorobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclobutil)oxi]acetato de etilo (0,13 g) se disolvió en tetrahidrofurano (2 ml), bromuro de metilmagnesio (0,62 ml, solución de tetrahidrofurano 1,0 M) se añadió gota a gota a 0 °C, y la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. Se añadió bromuro de metilmagnesio (0,62 ml, solución de tetrahidrofurano 1,0 M), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se añadió a ácido clorhídrico 1 M, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,059 g, 45 %).

25 RMN de ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,06 (t, J = 7,38 Hz, 3 H) 1,24 (s, 6 H) 1,58 - 1,83 (m, 2 H) 2,30 (s, 1 H) 2,37 - 2,57 (m, 2 H) 2,94 - 3,11 (m, 2 H) 3,22 (s, 2 H) 3,24 - 3,44 (m, 2 H) 4,02 (s, 2 H) 4,31 - 4,57 (m, 1 H) 5,69 - 6,03 (m, 1 H) 7,15 - 7,30 (m, 2 H) 7,30 - 7,52 (m, 3 H) 7,58 - 7,71 (m, 1 H) 7,75 (d, J = 7,95 Hz, 1 H) 7,94 (s, 1 H)

Ejemplo de referencia 386

30 [(trans-4-{6-[(2'-ciano-3-fluorobifenil-4-il)metil]-2-metil-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}-1-metilciclohexil)oxi]acetato de etilo

35 3'-fluoro-4'-{[2-metil-5-oxo-4-(4-oxociclohexil)-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo (12 g) se disolvió en tetrahidrofurano (120 ml), bromuro de metilmagnesio (49 ml, solución de tetrahidrofurano 1,0 M) se añadió gota a gota a 70 °C, y la mezcla se agitó a 70 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se añadió a ácido clorhídrico 1 M, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo que se obtuvo por cromatografía en columna sobre gel de sílice se mezcló con acetato de rodio (II) (dímero) (0,0080 g) y tolueno (10 ml). Una solución de diazoacetato de etilo (0,48 g) en tolueno (10 ml) se añadió gota a gota a 80 °C en una atmósfera de argón, y la mezcla se agitó a 80 °C durante 10 min. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,26 g, 1,7 %).

40 RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,94 (t, J = 7,25 Hz, 3 H) 1,17 - 1,22 (m, 3 H) 1,32 (s, 3 H) 1,46 - 1,89 (m, 8 H) 2,37 (s, 3 H) 2,54 - 2,76 (m, 2 H) 2,80 - 3,04 (m, 2 H) 3,95 (s, 2 H) 4,05 - 4,17 (m, 4 H) 4,72 - 4,99 (m, 1 H) 7,04 - 7,39 (m, 2 H) 7,45 (dd, J = 11,11, 1,32 Hz, 1 H) 7,52 - 7,70 (m, 2 H) 7,73 - 7,85 (m, 1 H) 7,95 (dd, J = 7,63, 1,04 Hz, 1 H)

Ejemplo de referencia 387

3'-fluoro-4'-{[4-(trans-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-metilciclohexil)-2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo

50 [(trans-4-{6-[(2'-ciano-3-fluorobifenil-4-il)metil]-2-metil-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}-1-metilciclohexil)oxi]acetato de etilo (0,26 g) se disolvió en tetrahidrofurano (3 ml), bromuro de metilmagnesio (1,1 ml, solución de tetrahidrofurano 1,0 M) se añadió gota a gota a 0 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se añadió a ácido clorhídrico 1 M, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,19 g, 75 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,94 (t, J = 7,19 Hz, 3 H) 1,06 (s, 6 H) 1,30 (s, 3 H) 1,36 - 1,87 (m, 8 H) 2,37 (s, 3 H) 2,53 - 2,75 (m, 2 H) 2,82 - 3,00 (m, 2 H) 3,12 (s, 2 H) 3,95 (s, 2 H) 4,13 (s, 1 H) 4,67 - 5,02 (m, 1 H) 7,19 - 7,39 (m, 2 H) 7,40 - 7,51 (m, 1 H) 7,52 - 7,67 (m, 2 H) 7,70 - 7,88 (m, 1 H) 7,95 (d, J = 6,44 Hz, 1 H)

Ejemplo de referencia 388

5 1-[1-({[terc-butil(dimetil)silil]oxi}metil)ciclobutil]etanol

Bromuro de metilmagnesio (21 ml, solución de tetrahidrofurano 1,0 M) se enfrió a 0 °C, una solución de 1-({[terc-butil(dimetil)silil]oxi}metil)ciclobutanocarbaldéido (4,0 g) en tetrahidrofurano (40 ml) se añadió gota a gota, y la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. Se añadió bromuro de metilmagnesio (10 ml, solución de tetrahidrofurano 1,0 M), y la mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se añadió a una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un compuesto oleoso (2,5 g, 58 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,04 (s, 6 H) 0,88 (s, 9 H) 0,97 (d, J = 6,44 Hz, 3 H) 1,52 - 2,09 (m, 6 H) 3,46 - 3,69 (m, 3 H) 4,30 (d, J = 4,92 Hz, 1 H)

15 Ejemplo de referencia 389

1-[1-(hidroximetil)ciclobutil]etanol

1-[1-({[terc-butil(dimetil)silil]oxi}metil)ciclobutil]etanol (3,2 g) se disolvió en tetrahidrofurano (30 ml), fluoruro de tetrabutylamonio (32 ml, solución de tetrahidrofurano 1,0 M) se añadió gota a gota, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. La mezcla de reacción se añadió a ácido clorhídrico 1 M, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo / 2-propanol (3/1). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un compuesto oleoso (1,3 g, 79 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,97 (d, J = 6,06 Hz, 3 H) 1,49 - 1,95 (m, 6 H) 3,24 - 3,78 (m, 3 H) 4,20 - 4,60 (m, 2 H)

25 Ejemplo de referencia 390

3'-fluoro-4'-[4-(5-metil-6,13-dioxadispiro[3.2.5.2]tetradec-10-il)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo

Una mezcla de 3'-fluoro-4'-[5-oxo-4-(4-oxociclohexil)-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo (23 g), 1-[1-(hidroximetil)ciclobutil]etanol (7,6 g), ácido 4-metilbencenosulfónico (0,093 g) y tolueno (200 ml) se calentó con un aparato de Dean-Stark a reflujo durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (26 g, 90 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,95 (t, J = 7,19 Hz, 3 H) 1,07 - 3,11 (m, 21 H) 3,59 - 3,89 (m, 3 H) 3,97 (s, 2 H) 4,72 - 5,04 (m, 1 H) 7,23 - 7,40 (m, 2 H) 7,45 (d, J = 10,98 Hz, 1 H) 7,54 - 7,69 (m, 2 H) 7,72 - 7,84 (m, 1 H) 7,95 (d, J = 7,57 Hz, 1 H) 8,17 - 8,23 (m, 1 H)

Ejemplo de referencia 391

3'-fluoro-4'-[4-[4-[1-(1-formilciclobutil)etoxi]ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo

Una mezcla de 3'-fluoro-4'-[4-(5-metil-6,13-dioxadispiro[3.2.5.2]tetradec-10-il)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo (0,64 g), cianoborohidruro de sodio (0,33 g), trifluoruro-eterato de boro (0,67 ml) y tetrahidrofurano (6 ml) se agitó a 70 °C durante 20 h. Una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio se añadió a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo que se obtuvo por purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice se mezcló con peryodinano de Dess-Martin (0,49 g) y acetonitrilo (5 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y una solución acuosa de tiosulfato de sodio se añadieron a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,21 g, 32 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,95 (t, J = 6,82 Hz, 3 H) 1,01 - 1,11 (m, 3 H) 1,21 - 2,37 (m, 14 H) 2,53 - 3,09 (m, 4 H) 3,33 - 3,75 (m, 1 H) 3,77 - 3,94 (m, 1 H) 3,97 (s, 2 H) 4,73 - 5,07 (m, 1 H) 7,20 - 7,38 (m, 2 H) 7,45 (dd,

J = 10,98, 1,51 Hz, 1 H) 7,51 - 7,70 (m, 2 H) 7,72 - 7,87 (m, 1 H) 7,95 (d, J = 7,57 Hz, 1 H) 8,09 - 8,27 (m, 1 H) 9,54 - 9,85 (m, 1 H)

Ejemplo de referencia 392

5 3'-fluoro-4'-[[4-(4-{1-[1-(1-hidroxietil)ciclobutil]etoxi}ciclohexil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo,

3'-fluoro-4'-[[4-(4-{1-[1-(1-formilciclobutil)etoxi]ciclohexil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo (14 g) se disolvió en tetrahidrofurano (150 ml), bromuro de metilmagnesio (35 ml, solución de tetrahidrofurano 1,0 M) se añadió gota a gota a 0 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se añadió a ácido clorhídrico 1 M, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (13 g, 90 %).

15 RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,88 - 1,17 (m, 9 H) 1,21 - 2,22 (m, 14 H) 2,53 - 3,11 (m, 4 H) 3,33 - 3,81 (m, 3 H) 3,98 (s, 2 H) 4,18 - 4,39 (m, 1 H) 4,73 - 5,05 (m, 1 H) 7,23 - 7,51 (m, 3 H) 7,53 - 7,69 (m, 2 H) 7,72 - 7,86 (m, 1 H) 7,95 (d, J = 7,95 Hz, 1 H) 8,10 - 8,27 (m, 1 H)

Ejemplo de referencia 393

4'-[[4-(4-{1-[1-(1-acetilciclobutil)etoxi]ciclohexil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]-3'-fluorobifenil-2-carbonitrilo

20 Una mezcla de 3'-fluoro-4'-[[4-(4-{1-[1-(1-hidroxietil)ciclobutil]etoxi]ciclohexil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo (13 g), peryodinano de Dess-Martin (10 g) y acetonitrilo (130 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y una solución acuosa de tiosulfato de sodio 1 M se añadieron a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (11 g, 88 %).

25 RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,85 - 1,00 (m, 6 H) 1,22 - 2,39 (m, 17 H) 2,54 - 3,07 (m, 4 H) 3,34 - 3,73 (m, 1 H) 3,74 - 3,92 (m, 1 H) 3,98 (s, 2 H) 4,78 - 5,08 (m, 1 H) 7,23 - 7,50 (m, 3 H) 7,55 - 7,70 (m, 2 H) 7,74 - 7,85 (m, 1 H) 7,95 (d, J = 7,95 Hz, 1 H) 8,08 - 8,28 (m, 1 H)

Ejemplo de referencia 394

30 3'-fluoro-4'-[[4-(trans-4-{1-[1-(1-hidroxyciclobutil)etoxi]ciclohexil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo

35 A una mezcla de 4'-[[4-(4-{1-[1-(1-acetilciclobutil)etoxi]ciclohexil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]-3'-fluorobifenil-2-carbonitrilo (11 g), peróxido de hidrógeno al 30 % (157 ml) y cloroformo (150 ml) se añadió de manera gradual gota a gota anhidrido del ácido trifluoroacético (105 ml), y la mezcla se agitó a 60 °C durante 24 h y, a continuación, a temperatura ambiente durante 40 h. Una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y una solución acuosa de tiosulfato de sodio se añadieron de manera gradual a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se mezcló con tetrahidrofurano (100 ml), metanol (100 ml) y una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 M (100 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico 1 M. Después de la evaporación del disolvente a presión reducida, el residuo se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (1,3 g, 12 %).

45 RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,95 (t, J = 7,35 Hz, 3 H) 1,01 (d, J = 6,03 Hz, 3 H) 1,20 - 1,94 (m, 10 H) 1,96 - 2,22 (m, 4 H) 2,53 - 2,72 (m, 2 H) 2,80 - 3,10 (m, 2 H) 3,26 - 3,49 (m, 2 H) 3,97 (s, 2 H) 4,65 (s, 1 H) 4,78 - 4,99 (m, 1 H) 7,23 - 7,50 (m, 3 H) 7,53 - 7,69 (m, 2 H) 7,74 - 7,86 (m, 1 H) 7,95 (d, J = 7,91 Hz, 1 H) 8,20 (s, 1 H)

Ejemplo de referencia 395

4'-[[4-(1-bencilpiperidin-4-il)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo

50 Una solución de 1-bencil-N-(1H-1,2,4-triazol-5-il)-piperidin-4-amina (7,53 g) y 2-[[2'-cianobifenil-4-il]metil]-3-oxohexanoato de etilo (14,41 g) en 1,2,4-triclorobenceno (20 ml) se agitó a 195 °C durante 2 días. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice [eluyente: hexano / acetato de etilo = 65/35 → 50/50 (relación en volumen)] para dar el compuesto del título (4,82 g, 30 %)

como un compuesto amorfo de color pardo.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,06 (t, $J = 7,4$ Hz, 3 H), 1,65 - 1,79 (m, 4 H), 2,13 - 2,20 (m, 2 H), 2,89 - 3,05 (m, 6 H), 3,55 (s, 2 H), 4,01 (s, 2 H), 5,01 - 5,13 (m, 1 H), 7,21 - 7,48 (m, 11 H), 7,58 - 7,64 (m, 1 H), 7,72 - 7,75 (m, 1 H), 7,92 (s, 1 H).

5 Ejemplo de referencia 396

4'-[(5-oxo-4-piperidin-4-il-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo

Una mezcla de 4'-[4-(1-bencilpiperidin-4-il)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo (4,82 g), paladio al 10 % sobre carbono (que contenía agua en un 50 %, 2,39 g), tetrahidrofurano (30 ml) y etanol (60 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 días en una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró, y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice básica [eluyente: metanol / acetato de etilo = 0/100 $\rightarrow$ 5/95 (relación en volumen)] para dar el compuesto del título como un compuesto amorfo incoloro (2,97 g, 74 %).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,06 (t, $J = 7,2$ Hz, 3 H), 1,67 - 1,79 (m, 4 H), 2,01 (s, 1 H), 2,70 - 2,81 (m, 4 H), 3,01 - 3,06 (m, 2 H), 3,23 - 3,26 (m, 2 H), 4,02 (s, 2 H), 5,12 - 5,23 (m, 1 H), 7,36 (d, $J = 8,1$ Hz, 2 H), 7,38 - 7,44 (m, 1 H), 7,46 - 7,50 (m, 3 H), 7,59 - 7,64 (m, 1 H), 7,72 - 7,75 (m, 1 H), 7,91 (s, 1 H).

Ejemplo de referencia 397

4'-[4-(1-etilpiperidin-4-il)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo

Una mezcla de 4'-[4-(1-bencilpiperidin-4-il)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo (4,82 g), paladio al 10 % sobre carbono (2,39 g), tetrahidrofurano (30 ml) y etanol (60 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 días en una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró, y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice básica [eluyente: metanol / acetato de etilo = 0/100 $\rightarrow$ 5/95 (relación en volumen)] para dar el compuesto del título como un compuesto amorfo incoloro (146 mg, 3 %).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,06 (t, $J = 7,2$ Hz, 3 H), 1,13 (t, $J = 7,2$ Hz, 3 H), 1,69 - 1,79 (m, 4 H), 2,11 - 2,18 (m, 2 H), 2,50 (c, $J = 7,2$ Hz, 2 H), 2,92 - 3,15 (m, 6 H), 4,01 (s, 2 H), 5,05 - 5,15 (m, 1 H), 7,36 (d, $J = 8,4$ Hz, 2 H), 7,38 - 7,44 (m, 1 H), 7,46 - 7,8 (m, 3 H), 7,59 - 7,64 (m, 1 H), 7,72 - 7,75 (m, 1 H), 7,90 (s, 1 H).

Ejemplo de referencia 398

4'-({5-oxo-7-propil-4-[1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)piperidin-4-il]-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo

A una solución de 4'-[(5-oxo-4-piperidin-4-il-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo (453 mg) y tetrahidropiran-4H-piran-4-ona (120 mg) en tetrahidrofurano (20 ml) se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (318 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. La mezcla de reacción se diluyó con una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice básica [eluyente: metanol / acetato de etilo = 0/100 $\rightarrow$ 10/90 (relación en volumen)] para dar el compuesto del título como un compuesto amorfo incoloro (317 mg, 59 %).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,06 (t, $J = 7,5$ Hz, 3 H), 1,55 - 1,79 (m, 8 H), 2,30 - 2,37 (m, 2 H), 2,50 - 2,58 (m, 1 H), 2,84 - 3,11 (m, 6 H), 3,34 - 3,41 (m, 2 H), 4,01 (s, 2 H), 4,01 - 4,05 (m, 2 H), 5,00 - 5,11 (m, 1 H), 7,36 (d, $J = 8,7$ Hz, 2 H), 7,39 - 7,48 (m, 4 H), 7,58 - 7,64 (m, 1 H), 7,72 - 7,75 (m, 1 H), 7,91 (s, 1 H).

Ejemplo de referencia 399

4'-({4-[4-(1-hidroxi-1-metiletil)ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo

A una solución de 4'-{6-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il]ciclohexanocarboxilato de etilo (524 mg) en tetrahidrofurano (5 ml) se añadió una solución de bromuro de metilmagnesio - tetrahidrofurano 1 M (5 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. La mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de cloruro de amonio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice [eluyente: hexano / acetato de etilo = 70/30 $\rightarrow$ 50/50 (relación en volumen)] para dar el compuesto del título como un compuesto amorfo incoloro (388 mg, 76 %).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,06 (t, J = 7,5 Hz, 3 H), 1,20 (s, 6 H), 1,23 - 1,35 (m, 1 H), 1,43 - 1,55 (m, 1 H), 1,69 - 1,86 (m, 6 H), 1,99 - 2,04 (m, 2 H), 2,60 - 2,72 (m, 2 H), 3,00 - 3,05 (m, 2 H), 4,01 (s, 2 H), 4,97 - 5,07 (m, 1 H), 7,29 - 7,51 (m, 4 H), 7,59 - 7,64 (m, 1 H), 7,74 - 7,76 (m, 1 H), 7,91 (s, 1 H).

Ejemplo de referencia 400

- 5 4'-({5-oxo-7-propil-4-[1-(tetrahydro-2H-piran-4-ilcarbonil)piperidin-4-il]-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

10 A una solución de 4'-[(5-oxo-4-piperidin-4-il-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo (453 mg), ácido tetrahidropiran-2H-piran-4-carboxílico (150 mg) y 1-hidroxi-1H-benzotriazol (84 mg) en acetonitrilo (20 ml) se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (249 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. La mezcla de reacción se diluyó con una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice [eluyente: hexano / acetato de etilo = 35/65 $\rightarrow$ 0/100 (relación en volumen)] para dar el compuesto del título como un compuesto amorfo incoloro (518 mg, 92 %).

- 15 RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,07 (t, J = 7,5 Hz, 3 H), 1,63 - 2,04 (m, 8 H), 2,61 - 2,95 (m, 4 H), 3,01 - 3,06 (m, 2 H), 3,14 - 3,23 (m, 1 H), 3,42 - 3,50 (m, 2 H), 4,01 (s, 2 H), 4,01 - 4,13 (m, 3 H), 4,86 (d a, J = 12,0 Hz, 1 H), 5,21 - 5,31 (m, 1 H), 7,36 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 7,39 - 7,45 (m, 1 H), 7,46 - 7,49 (m, 3 H), 7,60 - 7,65 (m, 1 H), 7,73 - 7,76 (m, 1 H), 7,89 (s, 1 H).

Ejemplo de referencia 401

- 20 4'-({4-[1-(2-hidroxietil)piperidin-4-il]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

25 Una mezcla de 4'-[(5-oxo-4-piperidin-4-il-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo (300 mg), 2-bromoetanol (170 mg), carbonato de sodio (280 mg) y etanol (20 ml) se agitó a 80 °C durante 15 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice básica [eluyente: hexano / acetato de etilo = 35/65 $\rightarrow$ 0/100 (relación en volumen)] para dar el compuesto del título como un compuesto amorfo incoloro (205 mg, 63 %).

- 30 RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,06 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,60 - 1,79 (m, 5 H), 2,17 - 2,31 (m, 2 H), 2,58 (t, J = 5,4 Hz, 2 H), 2,87 - 3,08 (m, 6 H), 3,61 (t, J = 5,4 Hz, 2 H), 4,01 (s, 2 H), 5,04 - 5,14 (m, 1 H), 7,36 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 7,38 - 7,44 (m, 1 H), 7,46 - 7,49 (m, 3 H), 7,59 - 7,65 (m, 1 H), 7,74 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,92 (s, 1 H).

Ejemplo de referencia 402

4'-({5-oxo-4-[trans-4-(2-oxoetoxi)ciclohexil]-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo (método de producción diferente del mismo compuesto que en el Ejemplo de referencia 325)

- 35 A una solución de 4'-({4-[trans-4-(2-hidroxietoxi)ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo (1,19 g) en acetonitrilo (20 ml) se añadió 1,1,1-triacetoxi-1,1-dihidro-1,2-benzodioxol-3(1H)-ona (1,27 g) con enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla de reacción se diluyó con una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice [eluyente: hexano / acetato de etilo = 65/35 $\rightarrow$ 40/60 (relación en volumen)] para dar el compuesto del título como un compuesto amorfo incoloro (739 mg, 63 %).

- 45 RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,06 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,46 - 1,59 (m, 2 H), 1,66 - 1,84 (m, 4 H), 2,21 (d a, J = 11,7 Hz, 2 H), 2,64 - 2,78 (m, 2 H), 3,00 - 3,05 (m, 2 H), 3,46 - 3,55 (m, 1 H), 4,01 (s, 2 H), 4,13 (s, 2 H), 5,03 - 5,13 (m, 1 H), 7,35 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 7,39 - 7,44 (m, 1 H), 7,46 - 7,49 (m, 3 H), 7,59 - 7,65 (m, 1 H), 7,72 - 7,75 (m, 1 H), 7,90 (s, 1 H), 9,73 (s, 1 H).

Ejemplo de referencia 403

4'-({4-[trans-4-(2-hidroxipropoxi)ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

- 50 A una solución de 4'-({5-oxo-4-[trans-4-(2-oxoetoxi)ciclohexil]-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo (841 mg) en tetrahidrofurano (15 ml) se añadió una solución de bromuro de metilmagnesio - tetrahidrofurano 1 M (2,2 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. La mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de cloruro de amonio, y la mezcla se extrajo con acetato de

etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice básica [eluyente: hexano / acetato de etilo = 70/30 → 40/60 (relación en volumen)] para dar el compuesto del título como un compuesto amorfo incoloro (387 mg, 76 %).

- 5 RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,06 (t, J = 7,5 Hz, 3 H), 1,15 (d, J = 6,3 Hz, 3 H), 1,40 - 1,52 (m, 2 H), 1,66 - 1,83 (m, 4 H), 2,17 - 2,21 (m, 2 H), 2,56 (s a, 1 H), 2,64 - 2,78 (m, 2 H), 3,00 - 3,06 (m, 2 H), 3,26 (dd, J = 9,3, 8,1 Hz, 1 H), 3,40 - 3,52 (m, 2 H), 3,91 - 3,96 (m, 1 H), 4,02 (s, 2 H), 5,03 - 5,11 (m, 1 H), 7,36 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 7,39 - 7,49 (m, 4 H), 7,59 - 7,65 (m, 1 H), 7,72 - 7,75 (m, 1 H), 7,91 (s, 1 H).

Ejemplo de referencia 404

- 10 (4-{6-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}piperidin-1-il)acetato de metilo

Una mezcla de 4'-[(5-oxo-4-piperidin-4-il-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo (453 mg), bromoacetato de etilo (184 mg), carbonato de potasio (276 mg) y N,N-dimetilformamida (5 ml) se agitó a 60 °C durante 16 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice [eluyente: hexano / acetato de etilo = 60/40 → 35/65 (relación en volumen)] para dar el compuesto del título como un compuesto amorfo incoloro (418 mg, 80 %).

- 15 RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,06 (t, J = 7,5 Hz, 3 H), 1,66 - 1,79 (m, 4 H), 2,44 - 2,52 (m, 2 H), 2,96 - 3,08 (m, 6 H), 3,32 (s, 2 H), 3,72 (s, 3 H), 4,02 (s, 2 H), 5,05 - 5,13 (m, 1 H), 7,37 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 7,39 - 7,44 (m, 1 H), 7,46 - 7,49 (m, 3 H), 7,59 - 7,65 (m, 1 H), 7,72 - 7,75 (m, 1 H), 7,90 (s, 1 H).

Ejemplo de referencia 405

4'-({4-[1-(2-hidroxi-2-metilpropil)piperidin-4-il]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

- 25 A una solución de (4-{6-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}piperidin-1-il)acetato de metilo (418 mg) en tetrahidrofurano (6 ml) se añadió una solución de bromuro de metilmagnesio - tetrahidrofurano 1 M (3 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. La mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de cloruro de amonio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice [eluyente: hexano / acetato de etilo = 40/60 → 0/100 (relación en volumen)] para dar el compuesto del título como un compuesto amorfo incoloro (325 mg, 77 %).

30 RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,07 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,18 (s, 6 H), 1,64 - 1,77 (m, 5 H), 2,37 (s, 2 H), 2,55 (t a, J = 12,0 Hz, 2 H), 2,89 - 3,06 (m, 6 H), 4,01 (s, 2 H), 4,99 - 5,09 (m, 1 H), 7,36 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 7,38 - 7,44 (m, 1 H), 7,46 - 7,49 (m, 3 H), 7,59 - 7,64 (m, 1 H), 7,72 - 7,75 (m, 1 H), 7,93 (s, 1 H).

- 35 Ejemplo de referencia 406

4'-({5-oxo-4-[trans-4-(2-oxopropoxi)ciclohexil]-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo (método de producción diferente del mismo compuesto que en el Ejemplo de referencia 212)

- 40 A una solución de 4'-({4-[trans-4-(2-hidroxipropoxi)ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo (280 mg) en acetonitrilo (5 ml) se añadió 1,1,1-triacetoxi-1,1-dihidro-1,2-benzodioxol-3(1H)-ona (293 mg) con enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice [eluyente: hexano / acetato de etilo = 65/35 → 40/60 (relación en volumen)] para dar el compuesto del título como un compuesto amorfo incoloro (254 mg, 92 %).

45 RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,06 (t, J = 7,5 Hz, 3 H), 1,44 - 1,58 (m, 2 H), 1,65 - 1,85 (m, 4 H), 2,18 (s, 3 H), 2,18 - 2,23 (m, 2 H), 2,63 - 2,77 (m, 2 H), 3,00 - 3,05 (m, 2 H), 3,40 - 3,50 (m, 1 H), 4,01 (s, 2 H), 4,09 (s, 2 H), 5,02 - 5,12 (m, 1 H), 7,35 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 7,39 - 7,44 (m, 1 H), 7,46 - 7,49 (m, 3 H), 7,59 - 7,65 (m, 1 H), 7,72 - 7,75 (m, 1 H), 7,90 (s, 1 H).

50

Ejemplo de referencia 407

4'-({4-[trans-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

A una solución de 4'-({5-oxo-4-[trans-4-(2-oxopropoxi)ciclohexil]-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo (251 mg) en tetrahidrofurano (3 ml) se añadió una solución de bromuro de metilmagnesio - tetrahidrofurano 1 M (1 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de cloruro de amonio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice básica [eluyente: hexano / acetato de etilo = 70/30 → 40/60 (relación en volumen)] para dar el compuesto del título como un compuesto amorfo incoloro (237 mg, 91 %).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,06 (t, J = 7,5 Hz, 3 H), 1,20 (s, 6 H), 1,39 - 1,50 (m, 2 H), 1,66 - 1,82 (m, 4 H), 2,17 - 2,20 (m, 2 H), 2,37 (s, 1 H), 2,63 - 2,77 (m, 2 H), 3,00 - 3,05 (m, 2 H), 3,30 (s, 2 H), 3,39 - 3,49 (m, 1 H), 4,01 (s, 2 H), 5,01 - 5,12 (m, 1 H), 7,35 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 7,39 - 7,44 (m, 1 H), 7,45 - 7,49 (m, 3 H), 7,59 - 7,64 (m, 1 H), 7,72 - 7,75 (m, 1 H), 7,90 (s, 1 H).

Ejemplo de referencia 408

4'-([4-[1-[4-(benciloxi)fenil]piperidin-4-il]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil)bifenil-2-carbonitrilo

Una mezcla de 4'-([5-oxo-4-piperidin-4-il-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil)bifenil-2-carbonitrilo (452 mg), ácido 4-benciloxifenilbórico (456 mg), acetato de cobre (II) (276 mg), tamices moleculares de 4 A (1,50 g), trietilamina (506 mg), piridina (396 mg) y tetrahidrofurano (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. Se añadió acetato de etilo a la mezcla de reacción, y la mezcla se filtró a través de Celite - gel de sílice básica. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice [eluyente: hexano / acetato de etilo = 75/25 → 60/40 (relación en volumen)] para dar el compuesto del título como un compuesto amorfo incoloro (364 mg, 57 %).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,07 (t, J = 7,5 Hz, 3 H), 1,68 - 1,83 (m, 4 H), 2,77 - 2,85 (m, 2 H), 3,02 - 3,16 (m, 4 H), 4,03 (s, 2 H), 5,01 (s, 2 H), 5,13 - 5,24 (m, 1 H), 6,87 - 6,95 (m, 4 H), 7,26 - 7,50 (m, 11 H), 7,59 - 7,64 (m, 1 H), 7,71 - 7,74 (m, 1 H), 7,92 (s, 1 H).

Ejemplo de referencia 409

4'-({4-[1-(4-hidroxifenil)piperidin-4-il]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

Una mezcla de 4'-([4-[1-[4-(benciloxi)fenil]piperidin-4-il]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil)bifenil-2-carbonitrilo (364 mg), paladio al 10 % sobre carbono (que contenía agua en un 50 %, 91 mg), tetrahidrofurano (10 ml) y metanol (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h en una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró, y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó por HPLC preparativa [eluyente: acetonitrilo con contenido en ácido trifluoroacético al 0,1 % / agua con contenido en ácido trifluoroacético al 0,1 % = 5/95 → 100/0 (relación en volumen)] para dar el compuesto del título como un compuesto amorfo incoloro (183 mg, 59 %).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,07 (t, J = 7,5 Hz, 3 H), 1,68 - 1,83 (m, 4 H), 2,72 - 2,80 (m, 2 H), 3,02 - 3,15 (m, 4 H), 3,59 (d, J = 11,7 Hz, 2 H), 4,02 (s, 2 H), 4,70 - 5,10 (a, 1 H), 5,11 - 5,21 (m, 1 H), 6,76 (d, J = 9,0 Hz, 2 H), 6,87 (d, J = 9,0 Hz, 2 H), 7,38 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 7,41 - 7,44 (m, 1 H), 7,46 - 7,50 (m, 3 H), 7,59 - 7,65 (m, 1 H), 7,72 - 7,75 (m, 1 H), 7,93 (s, 1 H).

Ejemplo de referencia 410

1-(1,4-dioxaespiro[4.5]dec-8-iloxi)-2-metilpropan-2-ol

A una solución de 1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-ol (4,90 g) en N,N-dimetilformamida (20 ml) se añadió hidruro de sodio en aceite al 60 % (1,24 g) con enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió óxido de isobutileno (2,52 g) a esta mezcla, y la mezcla se agitó a 90 °C durante 15 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice [eluyente: hexano / acetato de etilo = 90/10 → 70/30 (relación en volumen)] para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (5,59 g, 78 %).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,20 (s, 6 H), 1,52 - 1,61 (m, 2 H), 1,68 - 1,83 (m, 6 H), 2,39 (m, 1 H), 3,24 (s, 2 H),

3,45 (s a, 1 H), 3,94 (s a, 4 H).

Ejemplo de referencia 411

4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)ciclohexanona

5 Una mezcla de 1-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-iloxi)-2-metilpropan-2-ol (5,53 g), ácido clorhídrico 3 N (30 ml) y acetona (30 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice [eluyente: hexano / acetato de etilo = 80/20 → 60/40 (relación en volumen)] para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (3,25 g, 73 %).

10 RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,24 (s, 6 H), 1,90 - 2,00 (m, 2 H), 2,08 - 2,18 (m, 2 H), 2,23 - 2,32 (m, 2 H), 2,36 (s a, 1 H), 2,52 - 2,63 (m, 2 H), 3,34 (s, 2 H), 3,74 - 3,79 (m, 1 H).

Ejemplo de referencia 412

4'-({4-[cis-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

15 1) A una solución de 3-amino-1H-1,2,9-triazol (1,46 g) y 4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)ciclohexanona (3,25 g) en ácido acético (30 ml) se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (5,53 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se diluyó con una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo - alcohol isopropílico (3 : 1). El extracto se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice [eluyente: metanol / acetato de etilo = 0/100 → 6/94 (relación en volumen)] para dar 2-metil-1-[[4-(1H-1,2,4-triazol-3-ilamino)ciclohexil]oxi]propan-2-ol amorfo incoloro (2,84 g, 64 %) como una mezcla diastereomérica.

20

25 2) Una solución de 2-metil-1-[[4-(1H-1,2,4-triazol-3-ilamino)ciclohexil]oxi]propan-2-ol (2,80 g) y 2-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-3-oxohexanoato de etilo (7,69 g) en 1,2,4-triclorobenceno (15 ml) se agitó a 195 °C durante 2 días. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice [eluyente: hexano / acetato de etilo = 70/30 → 50/50 (relación en volumen)] para dar el compuesto del título como un compuesto amorfo de color pardo (620 mg, 10 %).

30 RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,05 (t, J = 7,5 Hz, 3 H), 1,30 (s, 6 H), 1,48 - 1,56 (m, 4 H), 1,67 - 1,75 (m, 2 H), 2,09 - 2,14 (m, 2 H), 2,95 - 3,04 (m, 4 H), 3,28 (s, 2 H), 3,66 - 3,69 (m, 2 H), 4,01 (s, 2 H), 5,12 - 5,23 (m, 1 H), 7,36 (d, J = 8,1 Hz, 2 H), 7,38 - 7,49 (m, 4 H), 7,58 - 7,64 (m, 1 H), 7,72 - 7,75 (m, 1 H), 7,91 (s, 1 H).

Ejemplo de referencia 413

2-metil-1-[(8-metil-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il)oxi]propan-2-ol

35 A una solución de 8-metil-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ol (4,01 g) en N,N-dimetilformamida (20 ml) se añadió hidruro de sodio en aceite al 60 % (960 mg) con enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. A esta mezcla se añadió óxido de isobutileno (2,52 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 15 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se diluyó con agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice [eluyente: hexano / acetato de etilo = 80/20 → 65/35 (relación en volumen)] para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (1,81 g, 32 %).

40

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,15 (s, 3 H), 1,21 (s, 6 H), 1,50 - 1,64 (m, 4 H), 1,76 - 1,82 (m, 4 H), 2,43 (s, 1 H), 3,12 (s, 2 H), 3,45 (s a, 1 H), 3,92 - 3,95 (m, 4 H).

Ejemplo de referencia 414

4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-metilciclohexanona

45 Una mezcla de 2-metil-1-[(8-metil-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il)oxi]propan-2-ol (1,81 g), ácido clorhídrico 3 N (20 ml) y acetona (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice [eluyente: hexano / acetato de etilo = 80/20 → 65/35 (relación en volumen)] para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (1,05 g, 71 %).

50

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,26 (s, 9 H), 1,70 - 1,81 (m, 2 H), 2,11 - 2,25 (m, 4 H), 2,32 (s a, 1 H), 2,54 - 2,65

(m, 2 H), 3,25 (s, 2 H).

Ejemplo de referencia 415

4'-({4-[cis-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-metilciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

- 5 1) A una solución de 3-amino-1H-1,2,4-triazol (441 mg) y 4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-metilciclohexanona (1,05 g) en ácido acético (10 ml) se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (1,67 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. El disolvente se evaporó a presión reducida, el residuo se diluyó con una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo - alcohol isopropílico (3 : 1). El extracto se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice [eluyente: metanol / acetato de etilo = 0/100 → 10/90 (relación en volumen)] para dar 2-metil-1-[[1-metil-4-(1H-1,2,4-triazol-3-ilamino)ciclohexil]oxi]propan-2-ol amorfo incoloro (810 mg, 54 %) como una mezcla diastereomérica.

- 10 2) Una solución de 2-metil-1-[[1-metil-4-(1H-1,2,4-triazol-3-ilamino)ciclohexil]oxi]propan-2-ol (810 mg) y 2-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-3-oxohexanoato de etilo (1,99 g) en 1,2,4-triclorobenceno (10 ml) se agitó a 195 °C durante 3 días. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice [eluyente: hexano / acetato de etilo = 70/30 → 50/50 (relación en volumen)] para dar el compuesto del título como un compuesto amorfo de color pardo (223 mg, 14 %).

- 15 RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,04 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,18 (s, 3 H), 1,20 (s, 6 H), 1,36 - 1,50 (m, 4 H), 1,64 - 1,77 (m, 2 H), 1,97 - 2,01 (m, 2 H), 2,93 - 3,08 (m, 4 H), 3,20 (s, 2 H), 4,02 (s, 2 H), 4,29 (s, 1 H), 5,11 - 5,22 (m, 1 H), 7,36 (d, J = 8,1 Hz, 2 H), 7,38 - 7,44 (m, 1 H), 7,46 - 7,49 (m, 3 H), 7,59 - 7,64 (m, 1 H), 7,72 - 7,75 (m, 1 H), 7,94 (s, 1 H).

Ejemplo de referencia 416

4'-({4-[trans-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-metilciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

- 25 1) A una solución de 3-amino-1H-1,2,4-triazol (441 mg) y 4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-metilciclohexanona (1,05 g) en ácido acético (10 ml) se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (1,67 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. La mezcla de reacción se diluyó con una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo - alcohol isopropílico (3 : 1). El extracto se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice [eluyente: metanol / acetato de etilo = 0/100 → 10/90 (relación en volumen)] para dar 2-metil-1-[[1-metil-4-(1H-1,2,4-triazol-3-ilamino)ciclohexil]oxi]propan-2-ol amorfo incoloro (810 mg, 54 %) como una mezcla diastereomérica.

- 30 2) Una solución de 2-metil-1-[[1-metil-4-(1H-1,2,4-triazol-3-ilamino)ciclohexil]oxi]propan-2-ol (810 mg) y 2-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-3-oxohexanoato de etilo (1,99 g) en 1,2,4-triclorobenceno (10 ml) se agitó a 195 °C durante 3 días. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice [eluyente: hexano / acetato de etilo = 70/30 → 50/50 (relación en volumen)] para dar el compuesto del título como un compuesto amorfo de color pardo (104 mg, 7 %).

- 35 RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,06 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,20 (s, 6 H), 1,42 (s, 3 H), 1,61 - 1,78 (m, 6 H), 1,84 - 1,89 (m, 2 H), 2,49 (s, 1 H), 2,72 - 2,86 (m, 2 H), 2,99 - 3,04 (m, 2 H), 3,24 (s, 2 H), 4,02 (s, 2 H), 5,01 - 5,12 (m, 1 H), 7,36 (d, J = 8,1 Hz, 2 H), 7,39 - 7,44 (m, 1 H), 7,47 - 7,49 (m, 3 H), 7,59 - 7,65 (m, 1 H), 7,72 - 7,75 (m, 1 H), 7,91 (s, 1 H).

Ejemplo de referencia 417

1-bencil-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-1,2,3-triazol-5-amina

- 45 A una solución de 1-bencil-1H-1,2,3-triazol-5-amina (835 mg) y tetrahidropiran-4H-piran-4-ona (481 mg) en ácido acético (10 ml) se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (1,53 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. El disolvente se evaporó a presión reducida, el residuo se diluyó con una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo - alcohol isopropílico (3 : 1). El extracto se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice [eluyente: hexano / acetato de etilo = 35/65 → 0/100 (relación en volumen)], y se cristalizó a partir de éter diisopropílico para dar el compuesto del título como cristales de color castaño claro pálido (573 mg, 46 %).

- 50 RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,22 - 1,34 (m, 2 H), 1,83 - 1,88 (m, 2 H), 3,02 (d, J = 6,6 Hz, 1 H), 3,11 - 3,23 (m, 1 H), 3,35 - 3,43 (m, 2 H), 3,79 - 3,86 (m, 2 H), 5,38 (s, 2 H), 7,00 (s, 1 H), 7,18 - 7,21 (m, 2 H), 7,31 - 7,40 (m, 3 H).

Ejemplo de referencia 418

N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-1,2,3-triazol-5-amina

Una mezcla de 1-bencil-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-1,2,3-triazol-5-amina (450 mg), paladio al 10 % sobre carbono (que contenía agua en un 50 %, 450 mg), formiato de amonio (631 mg), ácido acético (1,2 ml) y metanol (12 ml) se agitó a 60 °C durante 16 h en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se filtró, y el disolvente se evaporó. El residuo se diluyó con una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo - alcohol isopropílico (3 : 1). El extracto se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (209 mg, 73 %).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,45 - 1,55 (m, 2 H), 2,03 - 2,08 (m, 2 H), 3,46 - 3,55 (m, 3 H), 3,63 - 3,65 (m, 1 H), 3,97 - 4,04 (m, 2 H), 7,06 (s, 1 H), 10,75 - 11,00 (a, 1 H).

Ejemplo de referencia 419

4'-[5-oxo-7-propil-4-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-4,5-dihidro[1,2,3]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo

Una solución de N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-1,2,3-triazol-5-amina (260 mg), 2-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-3-oxohexanoato de etilo (1,08 g) y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (236 mg) en N,N-dietilanilina (20 ml) se agitó a 180 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo - tetrahydrofurano (1 : 1), y la mezcla se lavó con ácido clorhídrico 1 N y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice [eluyente: hexano / acetato de etilo = 50/50 $\rightarrow$ 10/90 (relación en volumen)] para dar el compuesto del título como un compuesto amorfo de color pardo (207 mg, 29 %).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,09 (t, J = 7,5 Hz, 3 H), 1,69 - 1,74 (m, 2 H), 1,78 - 1,86 (m, 2 H), 2,39 - 2,53 (m, 2 H), 3,20 - 3,25 (m, 2 H), 3,51 - 3,60 (m, 2 H), 4,05 (s, 2 H), 4,10 - 4,17 (m, 2 H), 5,24 - 5,35 (m, 1 H), 7,38 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 7,39 - 7,45 (m, 1 H), 7,46 - 7,50 (m, 3 H), 7,49 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 7,60 - 7,65 (m, 1 H), 7,63 (s, 1 H), 7,73 - 7,76 (m, 1 H).

Ejemplo de referencia 420

4'-[4-[(1R,3S,5S,7S)-5-hidroxitriciclo[3.3.1. ^{3,7}]dec-2-il]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo (isómero menos polar)

1) A una solución de 3-amino-1H-1,2,4-triazol (841 mg) y 5-hidroxi-2-adamantanona (1,66 g) en ácido acético (10 ml) se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (3,18 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se diluyó con una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo - alcohol isopropílico (3 : 1). El extracto se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se cristalizó en acetato de etilo para dar un sólido incoloro (1S,3R,5S,7S)-4-(1H-1,2,4-triazol-3-ilamino)tríciclo[3.3.1. ^{3,7}]decan-1-ol (1,50 g, 64 %) como una mezcla diastereomérica.

2) (1S,3R,5S,7S)-4-(1H-1,2,4-triazol-3-ilamino)tríciclo[3.3.1. ^{3,7}]decan-1-ol (1,01 g), y una solución de 2-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-3-oxohexanoato de etilo (3,01 g) y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (655 mg) en N,N-dietilanilina (5 ml) se agitaron a 180 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo con contenido en metanol al 10 %, y la mezcla se lavó con ácido clorhídrico 1 N y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice [eluyente: hexano / acetato de etilo = 50/50 $\rightarrow$ 10/90 (relación en volumen)] para dar el compuesto del título como un compuesto amorfo de color pardo (90 mg, 4 %).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,06 (t, J = 7,5 Hz, 3 H), 1,66 - 1,82 (m, 7 H), 1,91 - 1,95 (m, 2 H), 2,23 (s a, 1 H), 2,32 (d a, J = 12,0 Hz, 2 H), 3,00 - 3,05 (m, 4 H), 4,00 (s, 2 H), 4,73 - 4,90 (m, 3 H), 5,11 - 5,22 (m, 1 H), 7,34 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 7,38 - 7,44 (m, 1 H), 7,45 - 7,49 (m, 3 H), 7,59 - 7,64 (m, 1 H), 7,72 - 7,74 (m, 1 H), 7,91 (s, 1 H).

Ejemplo de referencia 421

4'-[4-[(1R,3S,5S,7S)-5-hidroxitriciclo[3.3.1. ^{3,7}]dec-2-il]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo (isómero sumamente polar)

1) A una solución de 3-amino-1H-1,2,4-triazol (841 mg) y 5-hidroxi-2-adamantanona (1,66 g) en ácido acético (10 ml) se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (3,18 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se diluyó con una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo - alcohol isopropílico (3 : 1). El extracto se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se cristalizó en acetato de etilo para dar un sólido incoloro (1S,3R,5S,7S)-4-(1H-1,2,4-triazol-3-

ilamino)tríciclo[3.3.1.1^{3,7}]decan-1-ol (1,50 g, 64 %) como una mezcla diastereomérica.

2) (1S,3R,5S,7S)-4-(1H-1,2,4-triazol-3-ilamino)tríciclo[3.3.1.1^{3,7}]decan-1-ol (1,01 g), y una solución de 2-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-3-oxohexanoato de etilo (3,01 g) y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (655 mg) en N,N-dietilanilina (5 ml) se agitaron a 180 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo con contenido en metanol al 10 %, y la mezcla se lavó con ácido clorhídrico 1 N y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice [eluyente: hexano / acetato de etilo = 50/50 → 10/90 (relación en volumen)] para dar el compuesto del título como un compuesto amorfo de color pardo (99 mg, 4 %).

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,05 (t, J = 7,5 Hz, 3 H), 1,53 - 1,89 (m, 9 H), 2,01 - 2,04 (m, 2 H), 2,19 - 2,27 (m, 3 H), 2,98 - 3,04 (m, 4 H), 4,01 (s, 2 H), 4,82 (s a, 1 H), 7,34 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 7,38 - 7,44 (m, 1 H), 7,45 - 7,48 (m, 3 H), 7,59 - 7,64 (m, 1 H), 7,72 - 7,75 (m, 1 H), 7,89 (s, 1 H).

Ejemplo de referencia 422

4'-({4-[cis-4-(but-3-en-1-il)-4-hidroxiciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

A una solución de cloruro de cerio (III) enfriado con hielo en tetrahidrofurano (10 ml) se añadió gota a gota una solución de bromuro de 3-butenilmagnesio - tetrahidrofurano 0,5 M (9,6 ml) en una atmósfera de argón, y la mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min. Una solución de 4'-[[5-oxo-4-(4-oxociclohexil)-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo (1,86 g) en tetrahidrofurano (10 ml) se añadió gota a gota a esta mezcla de reacción, y la mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min y, a continuación, a temperatura ambiente durante 15 h. La mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de cloruro de amonio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice básica [eluyente: hexano / acetato de etilo = 80/20 → 50/50 (relación en volumen)] para dar el compuesto del título como un compuesto amorfo incoloro (506 mg, 24 %).

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,06 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,49 - 1,85 (m, 11 H), 2,16 - 2,26 (m, 2 H), 2,89 - 3,06 (m, 4 H), 4,02 (s, 2 H), 4,94 - 5,13 (m, 3 H), 5,80 - 5,93 (m, 1 H), 7,37 (d, J = 8,1 Hz, 2 H), 7,38 - 7,44 (m, 1 H), 7,46 - 7,49 (m, 3 H), 7,59 - 7,65 (m, 1 H), 7,72 - 7,75 (m, 1 H), 7,93 (s, 1 H).

Ejemplo de referencia 423

4'-({4-[trans-4-(but-3-en-1-il)-4-hidroxiciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

A una solución de cloruro de cerio (III) enfriado con hielo en tetrahidrofurano (10 ml) se añadió gota a gota una solución de bromuro de 3-butenilmagnesio - tetrahidrofurano 0,5 M (9,6 ml) en una atmósfera de argón, y la mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min. Una solución de 4'-[[5-oxo-4-(4-oxociclohexil)-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo (1,86 g) en tetrahidrofurano (10 ml) se añadió gota a gota a esta mezcla de reacción, y la mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min y, a continuación, a temperatura ambiente durante 15 h. La mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de cloruro de amonio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice básica [eluyente: hexano / acetato de etilo = 80/20 → 50/50 (relación en volumen)] para dar el compuesto del título como un compuesto amorfo incoloro (210 mg, 10 %).

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,06 (t, J = 7,5 Hz, 3 H), 1,41 (s a, 1 H), 1,58 - 1,78 (m, 6 H), 1,90 - 1,96 (m, 4 H), 2,18 - 2,26 (m, 2 H), 2,69 - 2,84 (m, 2 H), 2,99 - 3,04 (m, 2 H), 4,01 (s, 2 H), 5,00 - 5,15 (m, 3 H), 5,89 - 6,02 (m, 1 H), 7,36 (d, J = 8,1 Hz, 2 H), 7,39 - 7,44 (m, 1 H), 7,46 - 7,49 (m, 3 H), 7,59 - 7,65 (m, 1 H), 7,72 - 7,75 (m, 1 H), 7,91 (s, 1 H).

Ejemplo de referencia 424

4'-({4-[(5S,8S)-2-(hidroximetil)-1-oxaespíro[4.5]dec-8-il]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

A una solución de 4'-({4-[cis-4-(but-3-en-1-il)-4-hidroxiciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo (506 mg) en acetonitrilo (10 ml) se añadió ácido m-cloroperbenzoico (365 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, y la mezcla se lavó con solución acuosa de tiosulfato de sodio al 5 % y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice [eluyente: hexano / acetato de etilo = 50/50 → 20/80 (relación en volumen)] para dar el compuesto del título como un compuesto amorfo incoloro (456 mg, 87 %).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,06 (t, $J = 7,5$ Hz, 3 H), 1,49 - 2,01 (m, 11 H), 2,20 - 2,60 (a, 2 H), 2,90 - 3,05 (m, 4 H), 3,50 (dd, $J = 11,4$, 6,0 Hz, 1 H), 3,74 (dd, $J = 11,4$, 3,3 Hz, 1 H), 4,02 (s, 2 H), 4,10 - 4,20 (m, 1 H), 5,01 - 5,12 (m, 1 H), 7,37 (d, $J = 8,7$ Hz, 2 H), 7,38 - 7,44 (m, 1 H), 7,46 - 7,49 (m, 3 H), 7,59 - 7,65 (m, 1 H), 7,72 - 7,75 (m, 1 H), 7,93 (s, 1 H).

5 Ejemplo de referencia 425

4'-({4-[(5R,8R)-2-(hidroximetil)-1-oxaespиро[4.5]dec-8-il]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

10 A una solución de 4'-({4-[trans-4-(but-3-en-1-il)-4-hidroxiciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo (210 mg) en acetonitrilo (10 ml) se añadió ácido m-cloroperbenzoico (150 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, y la mezcla se lavó con solución acuosa de tiosulfato de sodio al 5 % y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice [eluyente: hexano / acetato de etilo = 60/40 $\rightarrow$ 20/80 (relación en volumen)] para dar el compuesto del título como un compuesto amorfo incoloro (138 mg, 64 %).

15 RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,06 (t, $J = 7,5$ Hz, 3 H), 1,66 - 1,91 (m, 9 H), 1,95 - 2,11 (m, 4 H), 2,67 - 2,82 (m, 2 H), 2,99 - 3,05 (m, 2 H), 3,49 (dd, $J = 11,4$, 5,4 Hz, 1 H), 3,70 (dd, $J = 11,4$, 3,3 Hz, 1 H), 4,01 (s, 2 H), 4,08 - 4,17 (m, 1 H), 5,03 - 5,14 (m, 1 H), 7,36 (d, $J = 8,1$ Hz, 2 H), 7,39 - 7,44 (m, 1 H), 7,46 - 7,49 (m, 3 H), 7,59 - 7,65 (m, 1 H), 7,72 - 7,75 (m, 1 H), 7,91 (s, 1 H).

Ejemplo de referencia 426

20 4'-({4-[(5S,8S)-2-(2-hidroxipropan-2-il)-1-oxaespиро[4.5]dec-8-il]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

25 A una solución de 4'-({4-[(5S,8S)-2-(hidroximetil)-1-oxaespиро[4.5]dec-8-il]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo (456 mg) en acetonitrilo (10 ml) se añadió 1,1,1-triacetoxi-1,1-dihidro-1,2-benzoyodol-3(1H)-ona (467 mg) con enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. La mezcla de reacción se diluyó con una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. Una solución de bromuro de metilmagnesio - tetrahidrofurano 1 M (1,3 ml) se añadió a una solución del residuo obtenido en tetrahidrofurano (5 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. La mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de cloruro de amonio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. 1,1,1-triacetoxi-1,1-dihidro-1,2-benzoyodol-3(1H)-ona (331 mg) se añadió a una solución del residuo obtenido en acetonitrilo (10 ml) con enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. La mezcla de reacción se diluyó con una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. Una solución de bromuro de metilmagnesio - tetrahidrofurano 1 M (0,9 ml) se añadió a una solución del residuo en tetrahidrofurano (5 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. La mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de cloruro de amonio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice [eluyente: hexano / acetato de etilo = 70/30 $\rightarrow$ 50/50 (relación en volumen)] para dar el compuesto del título como un compuesto amorfo de color pardo (158 mg, 33 %).

45 RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,06 (t, $J = 7,5$ Hz, 3 H), 1,16 (s, 6 H), 1,51 - 1,89 (m, 12 H), 2,10 - 2,60 (a, 1 H), 2,95 - 3,08 (m, 4 H), 3,81 - 3,86 (m, 1 H), 4,02 (s, 2 H), 5,01 - 5,12 (m, 1 H), 7,37 (d, $J = 8,1$ Hz, 2 H), 7,38 - 7,44 (m, 1 H), 7,47 - 7,50 (m, 3 H), 7,59 - 7,65 (m, 1 H), 7,72 - 7,75 (m, 1 H), 7,90 (s, 1 H).

Ejemplo de referencia 427

1-bencil-N-4-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]ciclohexil)-1H-1,2,3-triazol-5-amina

50 A una solución de 1-bencil-1H-1,2,3-triazol-5-amina (10,61 g) y 4-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]ciclohexanona (15,07 g) en ácido acético (80 ml) se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (19,37 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. El disolvente se evaporó a presión reducida, el residuo se diluyó con una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo - alcohol isopropílico (3 : 1). El extracto se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice [eluyente: hexano / acetato de etilo = 80/20 $\rightarrow$ 60/40 (relación en volumen)] para dar el compuesto del título como un aceite de color amarillo pálido (11,12 g, 47 %).

55

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 0,02 (s, 6 H), 0,87 (s, 9 H), 1,30 - 1,95 (m, 8 H), 2,90 - 3,10 (m, 2 H), 3,50 - 3,80 (m, 1 H), 5,37 (s, 2 H), 6,96 (s, 1 H), 7,16 - 7,22 (m, 2 H), 7,31 - 7,39 (m, 3 H).

Ejemplo de referencia 428

N-(4-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]ciclohexil)-1H-1,2,3-triazol-5-amina

- 5 Una mezcla de 1-bencil-N-(4-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]ciclohexil)-1H-1,2,3-triazol-5-amina (11,10 g), paladio al 10 % sobre carbono (que contenía agua en un 50 %, 6,66 g), formiato de amonio (9,05 g), ácido acético (22 ml) y metanol (220 ml) se agitó a 60 °C durante 16 h en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se filtró, y el disolvente se evaporó. El residuo se diluyó con una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo - alcohol isopropílico (3 : 1). El extracto se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice básica [eluyente: hexano / acetato de etilo = 70/30 $\rightarrow$ 30/70 (relación en volumen)] para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (5,56 g, 65 %).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 0,06 (s, 6 H), 0,91 (s, 9 H), 1,20 - 2,13 (m, 8 H), 3,15 - 4,20 (m, 3 H), 7,03 (s, 1 H), 10,00 - 11,50 (a, 1 H).

- 15 Ejemplo de referencia 429

4'-[[4-(4-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]ciclohexil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,3]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo

- 20 N-(4-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]ciclohexil)-1H-1,2,3-triazol-5-amina (5,55 g) y una solución de 2-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-3-oxohexanoato de etilo (13,07 g) y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (2,85 g) en N,N-dietilanilina (30 ml) se agitaron a 185 °C durante 15 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, y la mezcla se lavó con ácido clorhídrico 1 N y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice [eluyente: hexano / acetato de etilo = 90/10 $\rightarrow$ 80/20 (relación en volumen)] para dar el compuesto del título como un compuesto amorfo de color pardo (1,58 g, 15 %).

- 25 RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 0,12 (s, 6 H), 0,98 (s, 9 H), 1,09 (t, J = 7,5 Hz, 3 H), 1,51 - 2,05 (m, 8 H), 2,20 - 2,60 (m, 2 H), 3,17 - 3,24 (m, 2 H), 3,60 - 4,07 (m, 3 H), 4,60 - 5,25 (m, 1 H), 7,36 - 7,50 (m, 6 H), 7,59 - 7,65 (m, 1 H), 7,66 (s, 1 H), 7,72 - 7,75 (m, 1 H).

Ejemplo de referencia 430

4'-[[4-(trans-4-hidroxyciclohexil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,3]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo

- 30 A una solución de 4'-[[4-(4-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]ciclohexil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,3]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo (1,58 g) en tetrahidrofurano (10 ml) se añadió una solución de fluoruro de tetra-n-butilamonio - tetrahidrofurano 1 M (10 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. Se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice [eluyente: hexano / acetato de etilo = 50/50 $\rightarrow$ 25/75 (relación en volumen)] para dar el compuesto del título como un compuesto amorfo incoloro (293 mg, 23 %).

- 40 RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,09 (t, J = 7,5 Hz, 3 H), 1,48 - 1,62 (m, 3 H), 1,75 - 1,87 (m, 4 H), 2,13 - 2,17 (m, 2 H), 2,22 - 2,36 (m, 2 H), 3,18 - 3,23 (m, 2 H), 3,71 - 3,81 (m, 1 H), 4,03 (s, 2 H), 4,75 - 4,95 (a, 1 H), 7,37 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 7,39 - 7,45 (m, 1 H), 7,46 - 7,49 (m, 1 H), 7,48 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 7,49 (s, 1 H), 7,59 - 7,65 (m, 1 H), 7,73 - 7,76 (m, 1 H).

Ejemplo de referencia 431

[(trans-4-{6-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propil[1,2,3]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il]ciclohexil}oxi]acetato de etilo

- 45 A una mezcla de 4'-[[4-(trans-4-hidroxyciclohexil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,3]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo (470 mg), acetato de rodio (II) (dímero) (22 mg) y cloruro de metileno (10 ml) se añadió gota a gota diazoacetato de etilo (137 mg) en una atmósfera de argón, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla de reacción se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice [eluyente: hexano / acetato de etilo = 70/30 $\rightarrow$ 20/80 (relación en volumen)] para dar el compuesto del título como un compuesto amorfo incoloro (203 mg, 37 %).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,09 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,30 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,52 - 1,63 (m, 2 H), 1,74 - 1,88 (m,

4 H), 2,20 - 2,32 (m, 4 H), 3,18 - 3,23 (m, 2 H), 3,41 - 3,51 (m, 1 H), 4,03 (s, 2 H), 4,14 (s, 2 H), 4,23 (c, J = 7,2 Hz, 2 H), 4,75 - 4,95 (a, 1 H), 7,36 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 7,39 - 7,45 (m, 1 H), 7,46 - 7,49 (m, 1 H), 7,48 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 7,48 (s, 1 H), 7,60 - 7,65 (m, 1 H), 7,73 - 7,76 (m, 1 H).

Ejemplo de referencia 432

- 5 4'-({4-[trans-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,3]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

10 A una solución de [(trans-4-{6-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propil[1,2,3]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclohexil)oxi]acetato de etilo (203 mg) en tetrahidrofurano (5 ml) se añadió una solución de bromuro de metilmagnesio - tetrahidrofurano 1 M (1,8 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. La mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de cloruro de amonio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice [eluyente: hexano / acetato de etilo = 50/50 → 30/70 (relación en volumen)] para dar el compuesto del título como un compuesto amorfo incoloro (153 mg, 77 %).

15 RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,08 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,21 (s, 6 H), 1,42 - 1,55 (m, 2 H), 1,74 - 1,88 (m, 4 H), 2,17 - 2,27 (m, 4 H), 2,32 (s, 1 H), 3,18 - 3,23 (m, 2 H), 3,32 (s, 2 H), 3,34 - 3,42 (m, 1 H), 4,03 (s, 2 H), 4,75 - 4,95 (a, 1 H), 7,37 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 7,39 - 7,45 (m, 1 H), 7,46 - 7,49 (m, 1 H), 7,49 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 7,49 (s, 1 H), 7,60 - 7,65 (m, 1 H), 7,73 - 7,76 (m, 1 H).

Ejemplo de referencia 433

- 20 4'-({4-[cis-4-hidroxi-4-(prop-2-en-1-il)ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

25 Una mezcla de tetraalilestaño (IV) (142 mg), cloruro de gadolinio hexahidrato (19 mg), 4'-[5-oxo-4-(4-oxociclohexil)-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil)bifenil-2-carbonitrilo (466 mg), tetrahidrofurano (3 ml) y acetonitrilo (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 15 h en una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se diluyó con agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice básica [eluyente: hexano / acetato de etilo = 70/30 → 40/60 (relación en volumen)] para dar el compuesto del título como un compuesto amorfo incoloro (383 mg, 75 %).

30 RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,06 (t, J = 7,5 Hz, 3 H), 1,51 - 1,99 (m, 9 H), 2,26 (d, J = 7,5 Hz, 2 H), 2,90 - 3,05 (m, 4 H), 4,02 (s, 2 H), 5,01 - 5,18 (m, 3 H), 5,84 - 5,98 (m, 1 H), 7,37 (d, J = 8,1 Hz, 2 H), 7,38 - 7,44 (m, 1 H), 7,46 - 7,49 (m, 3 H), 7,59 - 7,65 (m, 1 H), 7,72 - 7,75 (m, 1 H), 7,93 (s, 1 H).

Ejemplo de referencia 434

4'-({4-[trans-4-hidroxi-(4-prop-2-en-1-il)ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

35 Una mezcla de tetraalilestaño (IV) (142 mg), cloruro de gadolinio hexahidrato (19 mg), 4'-[5-oxo-4-(4-oxociclohexil)-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil)bifenil-2-carbonitrilo (466 mg), tetrahidrofurano (3 ml) y acetonitrilo (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 15 h en una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se diluyó con agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice básica [eluyente: hexano / acetato de etilo = 70/30 → 40/60 (relación en volumen)] para dar el compuesto del título como un compuesto amorfo incoloro (113 mg, 22 %).

40 RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,06 (t, J = 7,5 Hz, 3 H), 1,60 - 1,79 (m, 6 H), 1,86 - 1,91 (m, 2 H), 2,62 (d, J = 7,5 Hz, 2 H), 2,74 - 2,89 (m, 2 H), 2,99 - 3,05 (m, 2 H), 4,02 (s, 2 H), 5,06 - 5,17 (m, 1 H), 5,21 - 5,28 (m, 2 H), 5,87 - 6,01 (m, 1 H), 7,36 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 7,39 - 7,44 (m, 1 H), 7,46 - 7,50 (m, 3 H), 7,59 - 7,65 (m, 1 H), 7,72 - 7,75 (m, 1 H), 7,91 (s, 1 H).

Ejemplo de referencia 435

4'-({4-[cis-4-hidroxi-4-(oxiran-2-il)metil]ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

50 A una mezcla de 4'-({4-[cis-4-hidroxi-4-(prop-2-en-1-il)ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo (548 mg), hidrogenocarbonato de sodio (136 mg) y cloruro de metileno (5 ml) se añadió ácido m-cloroperbenzoico (370 mg) a 0 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, y la mezcla se lavó con solución acuosa de tiosulfato de sodio al 5 % y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se

evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice [eluyente: hexano / acetato de etilo = 60/40 → 35/65 (relación en volumen)] para dar el compuesto del título como un compuesto amorfo incoloro (490 mg, 94 %).

5 RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,06 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,55 - 1,79 (m, 7 H), 1,82 - 2,03 (m, 4 H), 2,49 (dd, J = 4,8, 2,7 Hz, 1 H), 2,80 (dd, J = 4,8, 4,2 Hz, 1 H), 2,92 - 3,05 (m, 4 H), 3,16 - 3,22 (m, 1 H), 4,02 (s, 2 H), 5,05 - 5,16 (m, 1 H), 7,36 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 7,38 - 7,44 (m, 1 H), 7,45 - 7,49 (m, 3 H), 7,59 - 7,64 (m, 1 H), 7,72 - 7,75 (m, 1 H), 7,93 (s, 1 H).

Ejemplo de referencia 436

10 4'-({4-[trans-4-hidroxi-4-(oxiran-2-ilmetil)ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

15 A una mezcla de 4'-({4-[trans-4-hidroxi-(4-prop-2-en-1-il)ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo (162 mg), hidrogenocarbonato de sodio (42 mg) y cloruro de metileno (3 ml) se añadió ácido m-cloroperbenzoico (118 mg) a 0 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, y la mezcla se lavó con solución acuosa de tiosulfato de sodio al 5 % y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice [eluyente: hexano / acetato de etilo = 60/40 → 35/65 (relación en volumen)] para dar el compuesto del título como un compuesto amorfo incoloro (136 mg, 81 %).

20 RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,06 (t, J = 7,5 Hz, 3 H), 1,65 - 1,76 (m, 8 H), 1,95 - 1,99 (m, 1 H), 2,08 - 2,12 (m, 1 H), 2,44 (dd, J = 14,7, 3,9 Hz, 1 H), 2,60 (dd, J = 5,1, 2,7 Hz, 1 H), 2,71 - 2,87 (m, 2 H), 2,85 (dd, J = 5,1, 3,9 Hz, 1 H), 2,99 - 3,04 (m, 2 H), 3,21 - 3,27 (m, 1 H), 4,01 (s, 2 H), 5,07 - 5,18 (m, 1 H), 7,36 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 7,39 - 7,44 (m, 1 H), 7,46 - 7,49 (m, 3 H), 7,59 - 7,65 (m, 1 H), 7,72 - 7,75 (m, 1 H), 7,90 (s, 1 H).

Ejemplo de referencia 437

25 4'-({4-[(5S,8S)-3-hidroxi-1-oxaespíro[4.5]dec-8-il]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

30 Bajo una atmósfera de argón, una mezcla de una solución de 4'-({4-[cis-4-hidroxi-4-(oxiran-2-ilmetil)ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo (245 mg) en tetrahidrofurano (5 ml) y bromuro de magnesio (18,4 mg) se agitó a 60 °C durante 20 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice básica [eluyente: hexano / acetato de etilo = 50/50 → 20/80 (relación en volumen)] para dar el compuesto del título como un compuesto amorfo incoloro (238 mg, 97 %).

35 RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,06 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,50 - 1,86 (m, 8 H), 1,96 - 2,18 (m, 3 H), 2,99 - 3,05 (m, 4 H), 3,88 (d, J = 9,9 Hz, 1 H), 3,97 (dd, J = 9,9, 4,2 Hz, 1 H), 4,02 (s, 2 H), 4,46 (s a, 1 H), 5,02 - 5,11 (m, 1 H), 7,35 - 7,48 (m, 6 H), 7,59 - 7,64 (m, 1 H), 7,72 - 7,74 (m, 1 H), 7,94 (s, 1 H).

Ejemplo de referencia 438

40 4'-({4-[(5R,8R)-3-hidroxi-1-oxaespíro[4.5]dec-8-il]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

45 Bajo una atmósfera de argón, una mezcla de una solución de 4'-({4-[trans-4-hidroxi-4-(oxiran-2-ilmetil)ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo (136 mg) en tetrahidrofurano (3 ml) y bromuro de magnesio (9,6 mg) se agitó a 60 °C durante 20 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice básica [eluyente: hexano / acetato de etilo = 70/30 → 0/100 (relación en volumen)] para dar el compuesto del título como un compuesto amorfo incoloro (59 mg, 43 %).

50 RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,06 (t, J = 7,5 Hz, 3 H), 1,66 - 1,89 (m, 8 H), 2,04 - 2,22 (m, 3 H), 2,64 - 2,83 (m, 2 H), 2,99 - 3,04 (m, 2 H), 3,83 (dd, J = 9,9, 2,4 Hz, 1 H), 3,96 (dd, J = 9,9, 4,5 Hz, 1 H), 4,01 (s, 2 H), 4,54 (s a, 1 H), 5,04 - 5,12 (m, 1 H), 7,35 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 7,38 - 7,44 (m, 1 H), 7,45 - 7,49 (m, 3 H), 7,59 - 7,64 (m, 1 H), 7,72 - 7,75 (m, 1 H), 7,90 (s, 1 H).

Ejemplo de referencia 439

4'-({5-oxo-4-[(5R,8R)-3-oxo-1-oxaespиро[4.5]dec-8-il]-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

A una solución de 4'-({4-[(5R,8R)-3-hidroxi-1-oxaespиро[4.5]dec-8-il]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo (356 mg) en acetonitrilo (10 ml) se añadió 1,1,1-triacetoxi-1,1-dihidro-1,2-benzodioxol-3(1H)-ona (433 mg) con enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice [eluyente: hexano / acetato de etilo = 50/50 → 30/70 (relación en volumen)] para dar el compuesto del título como un compuesto amorfo incoloro (345 mg, 97 %).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,06 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,66 - 2,04 (m, 8 H), 2,67 (s, 2 H), 2,67 - 2,80 (m, 2 H), 3,00 - 3,06 (m, 2 H), 4,01 (s, 2 H), 4,06 (s, 2 H), 5,10 - 5,20 (m, 1 H), 7,36 (d, J = 8,1 Hz, 2 H), 7,39 - 7,44 (m, 1 H), 7,47 - 7,50 (m, 3 H), 7,59 - 7,65 (m, 1 H), 7,72 - 7,75 (m, 1 H), 7,90 (s, 1 H).

Ejemplo de referencia 440

4'-({4-[(5R,8R)-3-hidroxi-3-metil-1-oxaespиро[4.5]dec-8-il]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

A una solución de 4'-({5-oxo-4-[(5R,8R)-3-oxo-1-oxaespиро[4.5]dec-8-il]-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo (181 mg) en tetrahidrofurano (3 ml) se añadió una solución de yoduro de metilmagnesio - éter dietílico 2 M (0,4 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de cloruro de amonio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice [eluyente: hexano / acetato de etilo = 50/50 → 30/70 (relación en volumen)] para dar el compuesto del título como un compuesto amorfo incoloro (109 mg, 58 %).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,06 (t, J = 7,5 Hz, 3 H), 1,43 (s, 3 H), 1,64 - 2,08 (m, 10 H), 2,26 (d, J = 13,8 Hz, 1 H), 2,62 - 2,82 (m, 2 H), 2,99 - 3,04 (m, 2 H), 3,68 (d, J = 9,3 Hz, 1 H), 3,79 (d, J = 9,3 Hz, 1 H), 4,01 (s, 2 H), 5,02 - 5,13 (m, 1 H), 7,36 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 7,39 - 7,44 (m, 1 H), 7,45 - 7,49 (m, 3 H), 7,59 - 7,65 (m, 1 H), 7,72 - 7,75 (m, 1 H), 7,91 (s, 1 H).

Ejemplo de referencia 441

4'-({4-[(5R,8R)-3-etil-3-hidroxi-1-oxaespиро[4.5]dec-8-il]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

A una solución de 4'-({5-oxo-4-[(5R,8R)-3-oxo-1-oxaespиро[4.5]dec-8-il]-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo (150 mg) en tetrahidrofurano (2 ml) se añadió una solución de bromuro de etilmagnesio - éter dietílico 3 M (0,3 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. La mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de cloruro de amonio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice [eluyente: hexano / acetato de etilo = 50/50 → 30/70 (relación en volumen)] para dar el compuesto del título como un compuesto amorfo incoloro (106 mg, 66 %).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,03 (t, J = 7,5 Hz, 3 H), 1,06 (t, J = 7,5 Hz, 3 H), 1,66 - 1,93 (m, 11 H), 2,07 - 2,11 (m, 1 H), 2,22 (d, J = 13,5 Hz, 1 H), 2,62 - 2,81 (m, 2 H), 2,99 - 3,04 (m, 2 H), 3,71 (d, J = 9,6 Hz, 1 H), 3,78 (d, J = 9,6 Hz, 1 H), 4,01 (s, 2 H), 5,03 - 5,11 (m, 1 H), 7,36 (d, J = 8,1 Hz, 2 H), 7,38 - 7,44 (m, 1 H), 7,46 - 7,49 (m, 3 H), 7,59 - 7,65 (m, 1 H), 7,72 - 7,75 (m, 1 H), 7,91 (s, 1 H).

Ejemplo de referencia 442

N-(1,4-dioxaespиро[4.5]dec-8-il)-5-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-3-amina

A una solución de 5-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-3-amina (12,19 g) y 1,4-dioxaespиро[4.5]decan-8-ona (12,49 g) en ácido acético (180 ml) se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (25,43 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. El disolvente se evaporó a presión reducida, el residuo se diluyó con una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo - alcohol isopropílico (3 : 1). El extracto se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice [eluyente: metanol / acetato de etilo = 0/100 → 10/90 (relación en volumen)] y se cristalizó a partir de éter diisopropílico para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (9,88 g, 42 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,42 - 1,83 (m, 8 H), 3,39 (s, 1 H), 3,82 - 3,87 (m, 4 H), 7,07 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 12,75 (s, 1 H).

Ejemplo de referencia 443

4'-[[4-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il)-5-oxo-7-propil-2-(trifluorometil)-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo

Una solución de N-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il)-5-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-3-amina (9,87 g), 2-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-3-oxohexanoato de etilo (23,59 g) y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (5,05 ml) en N,N-dietilanilina (50 ml) se agitó a 180 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, y la mezcla se lavó con ácido clorhídrico 1 N y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice [eluyente: hexano / acetato de etilo = 80/20 $\rightarrow$ 60/40 (relación en volumen)], y se cristalizó a partir de éter diisopropílico para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (7,91 g, 41 %).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,06 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,65 - 1,93 (m, 8 H), 2,87 - 3,08 (m, 4 H), 3,93 - 4,03 (m, 6 H), 5,00 - 5,08 (m, 1 H), 7,35 (d, J = 8,1 Hz, 2 H), 7,39 - 7,44 (m, 1 H), 7,45 - 7,48 (m, 3 H), 7,59 - 7,65 (m, 1 H), 7,72 - 7,75 (m, 1 H).

Ejemplo de referencia 444

4'-[[4-(4-hidroxiciclohexil)-5-oxo-7-propil-2-(trifluorometil)-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo

A una solución de 4'-[[4-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il)-5-oxo-7-propil-2-(trifluorometil)-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo (7,69 g) en tetrahidrofurano (25 ml) se añadió ácido clorhídrico 6 N (25 ml), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 20 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se neutralizó con solución acuosa de hidróxido de sodio 2 N, y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. A una solución del residuo obtenido en etanol (20 ml) - tetrahidrofurano (10 ml) se añadió borohidruro de sodio (631 mg) con enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 8 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice [eluyente: hexano / acetato de etilo = 80/30 $\rightarrow$ 50/50 (relación en volumen)] para dar el compuesto del título como un compuesto amorfo incoloro (4,27 g, 60 %).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,06 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,44 - 1,79 (m, 7 H), 2,11 - 2,15 (m, 2 H), 2,64 - 2,78 (m, 2 H), 3,00 - 3,06 (m, 2 H), 3,77 - 3,88 (m, 1 H), 4,02 (s, 2 H), 4,97 - 5,08 (m, 1 H), 7,34 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 7,39 - 7,45 (m, 1 H), 7,46 - 7,49 (m, 3 H), 7,60 - 7,65 (m, 1 H), 7,73 - 7,76 (m, 1 H).

Ejemplo de referencia 445

[(4-{6-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propil-2-(trifluorometil)[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclohexil)oxi]acetato de etilo

A una mezcla de 4'-[[4-(4-hidroxiciclohexil)-5-oxo-7-propil-2-(trifluorometil)-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo (2,14 g), acetato de rodio (II) (dímero) (88 mg) y tolueno (20 ml) se añadió gota a gota diazoacetato de etilo (571 mg) en una atmósfera de argón a 80 °C, y la mezcla se agitó a 80 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice [eluyente: hexano / acetato de etilo = 80/20 $\rightarrow$ 65/35 (relación en volumen)] para dar el compuesto del título como un compuesto amorfo incoloro (695 mg, 28 %).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,06 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,30 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,46 - 1,83 (m, 6 H), 2,21 - 2,25 (m, 2 H), 2,60 - 2,74 (m, 2 H), 2,99 - 3,06 (m, 2 H), 3,46 - 3,56 (m, 1 H), 4,02 (s, 2 H), 4,14 (s, 2 H), 4,22 (c, J = 7,2 Hz, 2 H), 4,99 - 5,10 (m, 1 H), 7,34 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 7,39 - 7,45 (m, 1 H), 7,46 - 7,49 (m, 3 H), 7,59 - 7,65 (m, 1 H), 7,72 - 7,76 (m, 1 H).

Ejemplo de referencia 446

4'-[[4-{trans-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)ciclohexil]-5-oxo-7-propil-2-(trifluorometil)-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo

A una solución de [(4-{6-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propil-2-(trifluorometil)[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclohexil)oxi]acetato de etilo (684 mg) en tetrahidrofurano (4 ml) se añadió una solución de bromuro de metilmagnesio - tetrahidrofurano 1 M (4 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. La mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de cloruro de amonio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a

presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice [eluyente: hexano / acetato de etilo = 80/20 → 40/60 (relación en volumen)] para dar el compuesto del título como un compuesto amorfo incoloro (472 mg, 70 %).

- 5 RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,06 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,21 (s, 6 H), 1,65 - 1,81 (m, 4 H), 2,17 - 2,21 (m, 2 H), 2,34 (s a, 1 H), 2,60 - 2,74 (m, 2 H), 3,00 - 3,06 (m, 2 H), 3,32 (s, 2 H), 3,40 - 3,50 (m, 1 H), 4,02 (s, 2 H), 4,99 - 5,10 (m, 1 H), 7,34 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 7,39 - 7,45 (m, 1 H), 7,46 - 7,49 (m, 3 H), 7,60 - 7,65 (m, 1 H), 7,73 - 7,76 (m, 1 H).

Ejemplo de referencia 447

4'-({4-[cis-4-metoxi-4-(prop-2-en-1-il)ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

- 10 A una solución de 4'-({4-[cis-4-hidroxi-4-(prop-2-en-1-il)ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo (1,32 g) en tetrahidrofurano (10 ml) se añadió hidruro de sodio en aceite al 60 % (120 mg) a 0 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió yodometano (0,19 ml) y la mezcla se agitó adicionalmente durante 15 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El
15 disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice básica [eluyente: hexano / acetato de etilo = 80/20 → 60/40 (relación en volumen)] para dar el compuesto del título como un compuesto amorfo incoloro (1,29 g, 97 %).

- 20 RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,05 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,36 - 1,75 (m, 6 H), 1,98 - 2,02 (m, 2 H), 2,24 (d, J = 7,2 Hz, 2 H), 2,85 - 3,04 (m, 4 H), 3,28 (s, 3 H), 4,02 (s, 2 H), 4,90 - 5,10 (m, 3 H), 5,75 - 5,89 (m, 1 H), 7,36 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 7,38 - 7,49 (m, 4 H), 7,59 - 7,64 (m, 1 H), 7,72 - 7,75 (m, 1 H), 7,91 (s, 1 H).

Ejemplo de referencia 448

4'-({4-[cis-4-(2-hidroxipropil)-4-metoxiciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

- 25 A una solución de sulfuro de dimetilo - borano (0,34 ml) en tetrahidrofurano (5 ml) se añadió gota a gota una solución de 4'-({4-[cis-4-metoxi-4-(prop-2-en-1-il)ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo (1,66 g) en tetrahidrofurano (10 ml) a 0 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se añadieron una solución acuosa de hidróxido de sodio 8 N (2,5 ml) y, a continuación, solución de peróxido de hidrógeno acuoso al 30 % (3,5 ml), y la mezcla se sometió a
30 reflujo adicionalmente con calentamiento durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice [eluyente: hexano / acetato de etilo = 50/50 → 25/75 (relación en volumen)] para dar el compuesto del título como un compuesto amorfo incoloro (0,20 g, 12 %).

- 35 RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,06 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,18 (d, J = 6,0 Hz, 3 H), 1,23 - 2,23 (m, 10 H), 2,78 - 3,08 (m, 4 H), 3,33 (s, 3 H), 3,75 (s a, 1 H), 4,03 (s, 2 H), 4,10 - 4,25 (m, 1 H), 5,01 - 5,12 (m, 1 H), 7,36 - 7,50 (m, 6 H), 7,59 - 7,65 (m, 1 H), 7,72 - 7,75 (m, 1 H), 7,93 (s, 1 H).

Ejemplo de referencia 449

4'-({4-[cis-4-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metoxiciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

- 40 A una solución de 4'-({4-[cis-4-(2-hidroxipropil)-4-metoxiciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo (200 mg) en acetonitrilo (5 ml) se añadió 1,1,1-triacetoxi-1,1-dihidro-1,2-benzodioxol-3(1H)-ona (238 mg) con enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. La mezcla de reacción se diluyó con una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro.
45 El disolvente se evaporó a presión reducida. A una solución del residuo en tetrahidrofurano (5 ml) se añadió una solución de bromuro de metilmagnesio - tetrahidrofurano 1 M (0,56 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. La mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de cloruro de amonio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro.
50 El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice básica [eluyente: hexano / acetato de etilo = 60/40 → 40/60 (relación en volumen)] para dar el compuesto del título como un compuesto amorfo incoloro (79 mg, 39 %).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,06 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,32 (s, 6 H), 1,44 - 1,78 (m, 8 H), 2,25 - 2,29 (m, 2 H), 2,56 (s a, 1 H), 2,86 - 3,05 (m, 4 H), 3,34 (s, 3 H), 3,78 (s a, 1 H), 4,02 (s, 2 H), 5,00 - 5,10 (m, 1 H), 7,37 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 7,38 - 7,44 (m, 1 H), 7,46 - 7,49 (m, 3 H), 7,59 - 7,65 (m, 1 H), 7,72 - 7,75 (m, 1 H), 7,93 (s, 1 H).

Ejemplo de referencia 450

4'-({4-[cis-4-(3-hidroxi-propil)-4-metoxiciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo.

- 5 A una solución de sulfuro de dimetilo - borano (0,34 ml) en tetrahidrofurano (5 ml) se añadió gota a gota una solución de 4'-({4-[cis-4-metoxi-4-(prop-2-en-1-il)ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo (1,66 g) en tetrahidrofurano (10 ml) a 0 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se añadieron una solución acuosa de hidróxido de sodio 8 N (2,5 ml) y, a continuación, solución de peróxido de hidrógeno acuoso al 30 % (3,5 ml), y la mezcla se sometió a reflujo adicionalmente con calentamiento durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice [eluyente: hexano / acetato de etilo = 50/50 → 25/75 (relación en volumen)] para dar el compuesto del título como un compuesto amorfo incoloro (1,39 g, 81 %).

- 15 RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,06 (t, J = 7,5 Hz, 3 H), 1,33 - 1,43 (m, 2 H), 1,53 - 1,82 (m, 9 H), 2,03 - 2,08 (m, 2 H), 2,85 - 3,04 (m, 4 H), 3,24 (s, 3 H), 3,63 - 3,69 (m, 2 H), 4,02 (s, 2 H), 4,96 - 4,57 (m, 1 H), 7,35 - 7,49 (m, 6 H), 7,59 - 7,64 (m, 1 H), 7,72 - 7,75 (m, 1 H), 7,92 (s, 1 H).

Ejemplo de referencia 451

Ácido 3-(cis-4-{6-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il]-1-metoxiciclohexil)propanoico

- 20 A una solución de 4'-({4-[cis-4-(3-hidroxi-propil)-4-metoxiciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo (1,39 g) en acetonitrilo (20 ml) se añadió 1,1,1-triacetoxi-1,1-dihidro-1,2-benzoyodol-3(1H)-ona (1,64 g) con enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. La mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro.
- 25 El disolvente se evaporó a presión reducida. A una solución del residuo en tetrahidrofurano (10 ml) se añadió una solución de bromuro de metilmagnesio - tetrahidrofurano 1 M (3,87 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. La mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de cloruro de amonio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro.
- 30 El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice básica [eluyente: hexano / acetato de etilo = 60/40 → 10/90 (relación en volumen)] para dar el compuesto del título como un compuesto amorfo incoloro (743 mg, 52 %).

- 35 RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,06 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,32 - 1,43 (m, 2 H), 1,54 - 1,58 (m, 2 H), 1,68 - 1,85 (m, 2 H), 2,00 - 2,04 (m, 2 H), 2,39 - 2,45 (m, 2 H), 2,84 - 3,04 (m, 2 H), 3,23 (s, 3 H), 4,02 (s, 2 H), 4,97 - 5,07 (m, 1 H), 7,36 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 7,38 - 7,44 (m, 1 H), 7,45 - 7,49 (m, 3 H), 7,59 - 7,64 (m, 1 H), 7,72 - 7,75 (m, 1 H), 7,92 (s, 1 H), 8,40 - 9,80 (a, 1 H).

Ejemplo de referencia 452

3-(cis-4-{6-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il]-1-metoxiciclohexil)propanoato de metilo

- 40 A una mezcla de ácido 3-(cis-4-{6-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il]-1-metoxiciclohexil)propanoico (743 mg), carbonato de potasio (276 mg) y acetona (5 ml) se añadió yodometano (0,13 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. Se añadió ácido clorhídrico 1 N a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice [eluyente: hexano / acetato de etilo = 70/30 → 50/50 (relación en volumen)] para dar el compuesto del título como un compuesto amorfo incoloro (607 mg, 80 %).

- 45 RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,06 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,31 - 1,42 (m, 2 H), 1,53 - 1,83 (m, 6 H), 1,98 - 2,02 (m, 2 H), 2,34 - 2,39 (m, 2 H), 2,84 - 3,04 (m, 4 H), 3,22 (s, 3 H), 3,68 (s, 3 H), 4,02 (s, 2 H), 4,96 - 5,07 (m, 1 H), 7,36 (d, J = 8,1 Hz, 2 H), 7,38 - 7,44 (m, 1 H), 7,45 - 7,49 (m, 3 H), 7,59 - 7,64 (m, 1 H), 7,72 - 7,75 (m, 1 H), 7,91 (s, 1 H).

Ejemplo de referencia 453

- 50 4'-({4-[cis-4-(3-hidroxi-3-metilbutil)-4-metoxiciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

A una solución de 3-(cis-4-{6-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il]-1-metoxiciclohexil)propanoato de metilo (601 mg) en tetrahidrofurano (4 ml) se añadió una solución de bromuro de metilmagnesio - tetrahidrofurano 1 M (6 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. La mezcla de

reacción se diluyó con solución acuosa saturada de cloruro de amonio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice [eluyente: hexano / acetato de etilo = 65/35 → 40/60 (relación en volumen)] para dar el compuesto del título como un compuesto amorfo incoloro (390 mg, 65 %).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,06 (t, J = 7,5 Hz, 3 H), 1,24 (s, 6 H), 1,32 - 1,78 (m, 11 H), 2,01 - 2,04 (m, 2 H), 2,86 - 3,04 (m, 4 H), 3,23 (s, 3 H), 4,02 (s, 2 H), 4,96 - 5,07 (m, 1 H), 7,36 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 7,38 - 7,44 (m, 1 H), 7,45 - 7,49 (m, 3 H), 7,59 - 7,64 (m, 1 H), 7,72 - 7,75 (m, 1 H), 7,92 (s, 1 H).

Ejemplo de referencia 454

3-[(5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)amino]ciclobutanocarboxilato de etilo

A una solución de 5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-amina (16,35 g) y 3-oxociclobutanocarboxilato de etilo (12,41 g) en ácido acético (150 ml) se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (36,56 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 días. El disolvente se evaporó a presión reducida, el residuo se diluyó con una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo - alcohol isopropílico (3 : 1). El extracto se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice [eluyente: metanol / acetato de etilo = 0/100 → 10/90 (relación en volumen)], y se cristalizó a partir de éter dietílico para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (15,93 g, 62 %).

RMN de ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1,17 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,98 - 2,46 (m, 7 H), 2,67 - 2,79 (m, 1 H), 3,82 - 3,94 (m, 1 H), 4,04 (c, J = 7,2 Hz, 2 H), 6,44 (s, 1 H), 11,60 - 12,60 (a, 1 H).

Ejemplo de referencia 455

trans-3-{6-[(2'-ciano-3-fluorobifenil-4-il)metil]-2-metil-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclobutanocarboxilato de etilo

Una solución de 3-[(5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)amino]ciclobutanocarboxilato de etilo (7,85 g), 2-[(2'-ciano-3-fluorobifenil-4-il)metil]-3-oxohexanoato de etilo (23,15 g) y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (2,62 ml) en N,N-dietilalanina (70 ml) se agitó a 180 °C durante 20 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, y la mezcla se lavó con ácido clorhídrico 1 N y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice [eluyente: hexano / acetato de etilo = 85/15 → 65/35 (relación en volumen)] para dar el compuesto del título como un compuesto amorfo de color amarillo pálido (1,89 g, 10 %).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,05 (t, J = 7 : 2 Hz, 3 H), 1,29 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,63 - 1,76 (m, 2 H), 2,44 (s, 3 H), 2,62 - 2,68 (m, 2 H), 2,96 - 3,01 (m, 2 H), 3,33 - 3,48 (m, 3 H), 3,99 (s, 2 H), 4,19 (c, J = 7,2 Hz, 2 H), 5,76 - 5,92 (m, 1 H), 7,22 - 7,26 (m, 2 H), 7,33 - 7,38 (m, 1 H), 7,42 - 7,48 (m, 2 H), 7,60 - 7,66 (m, 1 H), 7,74 (d, J = 7,5 Hz, 1 H).

Ejemplo de referencia 456

4'-[[4-(trans-3-acetilciclobutil)-2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]-3'-fluorobifenil-2-carbonitrilo

1) A una solución de trans-3-{6-[(2'-ciano-3-fluorobifenil-4-il)metil]-2-metil-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclobutanocarboxilato de etilo (1,89 g) en tetrahidrofurano (2,5 ml) - metanol (2,5 ml) se añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio 2 N (2,5 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se acidificó con ácido clorhídrico 1 N, y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. A una solución del residuo obtenido, clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (488 mg), trietilamina (506 mg) y 1-hidroxi-1H-benzotriazol (766 mg) en acetonitrilo (20 ml) se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (959 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice [eluyente: hexano / acetato de etilo = 70/30 → 40/60 (relación en volumen)] para dar trans-3-{6-[(2'-ciano-3-fluorobifenil-4-il)metil]-2-metil-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}-N-metoxi-N-metilciclobutanocarboxamida amorfa incolora (1,90 g, 97 %).

2) A una solución de trans-3-{6-[(2'-ciano-3-fluorobifenil-4-il)metil]-2-metil-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}-N-metoxi-N-metilciclobutanocarboxamida (1,90 g) en tetrahidrofurano (5 ml) se añadió una solución de bromuro de metilmagnesio - tetrahidrofurano 1 M (5,3 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de cloruro de amonio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El

disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice [eluyente: hexano / acetato de etilo = 70/30 → 50/50 (relación en volumen)] para dar el compuesto del título como un compuesto amorfo incoloro (1,38 g, 79 %).

5 RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,04 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,63 - 1,76 (m, 2 H), 2,18 (s, 3 H), 2,44 (s, 3 H), 2,59 - 2,67 (m, 2 H), 2,95 - 3,01 (m, 2 H), 3,28 - 3,39 (m, 2 H), 3,50 - 3,59 (m, 1 H), 3,99 (s, 2 H), 5,55 - 5,67 (m, 1 H), 7,22 - 7,47 (m, 5 H), 7,60 - 7,66 (m, 1 H), 7,73 - 7,75 (m, 1 H).

Ejemplo de referencia 457

3'-fluoro-4'-[4-(trans-3-hidroxibutil)-2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metilbifenil-2-carbonitrilo

10 A una mezcla de 4'-[4-(trans-3-acetilciclobutil)-2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil-3'-fluorobifenil-2-carbonitrilo (1,38 g), solución de peróxido de hidrógeno acuoso al 30 % (13,85 ml) y cloroformo (20 ml) se añadió anhídrido del ácido trifluoroacético (7,66 ml), y la mezcla se agitó a 60 °C durante 15 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadieron una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y tiosulfato de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida: A una
15 solución del residuo obtenido en tetrahidrofurano (3 ml) - metanol (3 ml) se añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio 2 N (2 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se acidificó con ácido clorhídrico 1 N, y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía
20 sobre gel de sílice básica [eluyente: hexano / acetato de etilo = 60/40 → 35/65 (relación en volumen)] para dar el compuesto del título como un compuesto amorfo incoloro (0,90 g, 69 %).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,04 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,63 - 1,75 (m, 2 H), 1,78 (s, 1 H), 2,35 - 2,43 (m, 2 H), 2,44 (s, 3 H), 2,95 - 3,00 (m, 2 H), 3,35 - 3,45 (m, 2 H), 4,00 (s, 2 H), 4,85 (s, 1 H), 5,84 - 5,95 (m, 1 H), 7,22 - 7,26 (m, 2 H), 7,34 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,41 - 7,48 (m, 2 H), 7,60 - 7,66 (m, 1 H), 7,73 - 7,76 (m, 1 H).

25 Ejemplo de referencia 458

[(trans-3-{6-[(2'-ciano-3-fluorobifenil-4-il)metil]-2-metil-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclobutil)oxi]acetato de etilo

A una mezcla de 3'-fluoro-4'-[4-(trans-3-hidroxibutil)-2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metilbifenil-2-carbonitrilo (899 mg), acetato de rodio (II) (dímero) (42 mg) y tolueno (20 ml) se añadió
30 gota a gota diazoacetato de etilo (464 μl) en una atmósfera de argón a 70 °C, y la mezcla se agitó a 70 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice [eluyente: hexano / acetato de etilo = 70/30 → 55/45 (relación en volumen)] para dar el compuesto del título como un compuesto amorfo incoloro (557 mg, 53 %).

35 RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,04 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,30 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,63 - 1,75 (m, 2 H), 2,43 (s, 3 H), 2,49 - 2,58 (m, 2 H), 2,95 - 3,00 (m, 2 H), 3,25 - 3,35 (m, 2 H), 3,99 (s, 2 H), 4,04 (s, 2 H), 4,23 (c, J = 7,2 Hz, 2 H), 4,54 - 4,61 (m, 1 H), 5,77 - 5,89 (m, 1 H), 7,22 - 7,26 (m, 2 H), 7,31 - 7,36 (m, 1 H), 7,41 - 7,48 (m, 2 H), 7,60 - 7,66 (m, 1 H), 7,73 - 7,76 (m, 1 H).

Ejemplo de referencia 459

40 3'-fluoro-4'-[4-[trans-3-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)ciclobutil]-2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metilbifenil-2-carbonitrilo

A una solución de [(trans-3-{6-[(2'-ciano-3-fluorobifenil-4-il)metil]-2-metil-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclobutil)oxi]acetato de etilo (557 mg) en tetrahidrofurano (5 ml) se añadió una solución de bromuro de metilmagnesio - tetrahidrofurano 1 M (5 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. La mezcla de
45 reacción se diluyó con solución acuosa saturada de cloruro de amonio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice [eluyente: hexano / acetato de etilo = 65/35 → 40/60 (relación en volumen)] para dar el compuesto del título como un compuesto amorfo incoloro (437 mg, 80 %).

50 RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,04 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,24 (s, 6 H), 1,63 - 1,76 (m, 2 H), 2,32 (s, 1 H), 2,37 - 2,48 (m, 2 H), 2,44 (s, 3 H), 2,95 - 3,01 (m, 2 H), 3,20 (s, 2 H), 3,26 - 3,36 (m, 2 H), 4,00 (s, 2 H), 4,40 - 4,45 (m, 1 H), 5,75 - 5,86 (m, 1 H), 7,22 - 7,26 (m, 2 H), 7,35 (t, J = 10,8 Hz, 1 H), 7,41 - 7,48 (m, 2 H), 7,60 - 7,66 (m, 1 H), 7,73 - 7,76 (m, 1 H).

Ejemplo de referencia 460

cis-3-[6-[(2'-ciano-3-fluorobifenil-4-il)metil]-2-metil-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il]ciclobutanocarboxilato de etilo

- 5 Una solución de 3-[(5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)amino]ciclobutanocarboxilato de etilo (7,85 g), 2-[(2'-ciano-3-fluorobifenil-4-il)metil]-3-oxohexanoato de etilo (23,15 g) y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (2,62 ml) en N,N-dietilanilina (70 ml) se agitó a 180 °C durante 20 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, y la mezcla se lavó con ácido clorhídrico 1 N y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice [eluyente: hexano / acetato de etilo = 85/15 → 65/35 (relación en volumen)] para dar el compuesto del título como un compuesto amorfo de color amarillo pálido (3,91 g, 21 %).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,04 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,29 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,63 - 1,75 (m, 2 H), 2,43 (s, 3 H), 2,63 - 2,72 (m, 2 H), 2,82 - 3,00 (m, 3 H), 3,36 - 3,46 (m, 2 H), 3,99 (s, 2 H), 4,19 (c, J = 7,2 Hz, 2 H), 5,24 - 5,36 (m, 1 H), 7,22 - 7,26 (m, 2 H), 7,35 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,41 - 7,48 (m, 2 H), 7,60 - 7,66 (m, 1 H), 7,73 - 7,76 (m, 1 H).

Ejemplo de referencia 461

- 15 cis-3-[6-[(2'-ciano-3-fluorobifenil-4-il)metil]-2-metil-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il]-N-metoxi-N-metilciclobutanocarboxamida

- 20 A una solución de cis-3-[6-[(2'-ciano-3-fluorobifenil-4-il)metil]-2-metil-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il]ciclobutanocarboxilato de etilo (3,91 g) en tetrahidrofurano (5,5 ml) - metanol (5,5 ml) se añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio 2 N (5,5 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se acidificó con ácido clorhídrico 1 N, y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. A una solución del residuo obtenido, clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (1,07 g), trietilamina (1,11 g) y 1-hidroxi-1H-benzotriazol (1,68 g) en acetonitrilo (40 ml) se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (2,11 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice [eluyente: hexano / acetato de etilo = 70/30 → 40/60 (relación en volumen)] para dar el compuesto del título como un compuesto amorfo incoloro (3,65 g, 91 %).

- 30 RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,06 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,63 - 1,73 (m, 3 H), 2,43 (s, 3 H), 2,65 - 2,73 (m, 2 H), 2,94 - 2,99 (m, 2 H), 3,20 (s, 3 H), 3,20 - 3,38 (m, 2 H), 3,68 (s, 3 H), 3,99 (s, 2 H), 5,12 - 5,24 (m, 1 H), 7,21 - 7,48 (m, 5 H), 7,60 - 7,66 (m, 1 H), 7,73 - 7,76 (m, 1 H).

Ejemplo de referencia 462

4'-[4-(cis-3-acetilciclobutil)-2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}-3'-fluorobifenil-2-carbonitrilo

- 35 A una solución de cis-3-[6-[(2'-ciano-3-fluorobifenil-4-il)metil]-2-metil-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il]-N-metoxi-N-metilciclobutanocarboxamida (3,65 g) en tetrahidrofurano (10 ml) se añadió una solución de bromuro de metilmagnesio - tetrahidrofurano 1 M (10 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de cloruro de amonio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice [eluyente: hexano / acetato de etilo = 70/30 → 50/50 (relación en volumen)] para dar el compuesto del título como un compuesto amorfo incoloro (2,83 g, 85 %).

- 45 RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,04 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,62 - 1,73 (m, 2 H), 2,24 (s, 3 H), 2,42 (s, 3 H), 2,57 - 2,67 (m, 2 H), 2,89 - 3,01 (m, 3 H), 3,33 - 3,44 (m, 2 H), 3,98 (s, 2 H), 5,36 - 5,47 (m, 1 H), 7,22 - 7,48 (m, 5 H), 7,60 - 7,66 (m, 1 H), 7,73 - 7,76 (m, 1 H).

Ejemplo de referencia 463

3'-fluoro-4'-[4-(cis-3-hidroxyciclobutil)-2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo

- 50 A una mezcla de 4'-[4-(cis-3-acetilciclobutil)-2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}-3'-fluorobifenil-2-carbonitrilo (2,83 g), solución de peróxido de hidrógeno acuoso al 30 % (28,5 ml) y cloroformo (30 ml) se añadió anhídrido del ácido trifluoroacético (15,75 ml), y la mezcla se agitó a 60 °C durante 15 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadieron una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y tiosulfato de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. A una solución del residuo obtenido

en tetrahidrofurano (5 ml) - metanol (5 ml) se añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio 2 N (4 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se acidificó con ácido clorhídrico 1 N, y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice básica [eluyente: hexano / acetato de etilo = 60/40 → 35/65 (relación en volumen)] para dar el compuesto del título como un compuesto amorfo incoloro (1,70 g, 63 %).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,06 (t, J = 7,5 Hz, 3 H), 1,65 - 1,78 (m, 2 H), 2,48 (s, 3 H), 2,86 - 3,06 (m, 6 H), 4,00 (s, 2 H), 4,11 - 4,21 (m, 1 H), 5,11 (d, J = 11,4 Hz, 1 H), 5,46 - 5,57 (m, 1 H), 7,22 - 7,26 (m, 2 H), 7,36 (d, J = 7,5 Hz, 1 H), 7,41 - 7,47 (m, 2 H), 7,60 - 7,66 (m, 1 H), 7,73 - 7,75 (m, 1 H).

Ejemplo de referencia 464

[(cis-3-{6-[(2'-ciano-3-fluorobifenil-4-il)metil]-2-metil-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclobutil)oxi]acetato de etilo

A una mezcla de 3'-fluoro-4'-[4-(cis-3-hidroxiciclobutil)-2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo (1,70 g), acetato de rodio (II) (dímero) (80 mg) y tolueno (40 ml) se añadió gota a gota diazoacetato de etilo (0,88 ml) en una atmósfera de argón a 70 °C, y la mezcla se agitó a 70 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice [eluyente: hexano / acetato de etilo = 70/30 → 55/45 (relación en volumen)] para dar el compuesto del título como un compuesto amorfo incoloro (895 mg, 45 %).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,04 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,29 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,65 - 1,76 (m, 2 H), 2,44 (s, 3 H), 2,68 - 2,78 (m, 2 H), 2,95 - 3,01 (m, 2 H), 3,26 - 3,37 (m, 2 H), 3,99 (s, 2 H), 4,14 (s, 2 H), 4,23 (c, J = 7,2 Hz, 2 H), 4,93 - 5,05 (m, 1 H), 7,22 - 7,26 (m, 2 H), 7,33 - 7,38 (m, 1 H), 7,41 - 7,48 (m, 2 H), 7,60 - 7,66 (m, 1 H), 7,73 - 7,76 (m, 1 H).

Ejemplo de referencia 465

3'-fluoro-4'-[4-{[cis-3-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)ciclobutil]-2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil]bifenil-2-carbonitrilo

A una solución de [(cis-3-{6-[(2'-ciano-3-fluorobifenil-4-il)metil]-2-metil-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclobutil)oxi]acetato de etilo (895 mg) en tetrahidrofurano (8 ml) se añadió una solución de bromuro de metilmagnesio - tetrahidrofurano 1 M (8 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. La mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de cloruro de amonio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice [eluyente: hexano / acetato de etilo = 65/35 → 40/60 (relación en volumen)] para dar el compuesto del título como un compuesto amorfo incoloro (606 mg, 70 %).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,04 (t, J = 7,5 Hz, 3 H), 1,24 (s, 6 H), 1,63 - 1,76 (m, 2 H), 2,44 (s, 3 H), 2,67 - 2,76 (m, 2 H), 2,81 (s, 1 H), 2,95 - 3,01 (m, 2 H), 3,19 - 3,29 (m, 2 H), 3,25 (s, 2 H), 3,87 - 3,96 (m, 1 H), 3,99 (s, 2 H), 5,08 - 5,20 (m, 1 H), 7,22 - 7,25 (m, 2 H), 7,35 (t, J = 10,8 Hz, 1 H), 7,41 - 7,47 (m, 2 H), 7,60 - 7,65 (m, 1 H), 7,73 - 7,76 (m, 1 H).

Ejemplo de referencia 466

2-[(cis-3-{6-[(2'-ciano-3-fluorobifenil-4-il)metil]-2-metil-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclobutil)oxi]propanoato de etilo

A una mezcla de 3'-fluoro-4'-[4-(cis-3-hidroxiciclobutil)-2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo (659 mg), acetato de rodio (II) (dímero) (31 mg) y cloruro de metileno (5 ml) se añadió gota a gota 2-diazopropanoato de etilo (359 mg) en una atmósfera de argón a 70 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice básica [eluyente: hexano / acetato de etilo = 90/10 → 70/30 (relación en volumen)] para dar el compuesto del título como un compuesto amorfo incoloro (553 mg, 69 %).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,04 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,29 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,44 (d, J = 6,9 Hz, 3 H), 1,63 - 1,75 (m, 2 H), 2,43 (s, 3 H), 2,69 - 2,77 (m, 2 H), 2,95 - 3,00 (m, 2 H), 3,16 - 3,33 (m, 2 H), 3,87 - 3,96 (m, 1 H), 3,98 (s, 2 H), 4,08 (d, J = 6,9 Hz, 1 H), 4,20 (c, J = 7,2 Hz, 2 H), 4,85 - 4,97 (m, 1 H), 7,21 - 7,26 (m, 2 H), 7,32 - 7,37 (m, 1 H), 7,41 - 7,47 (m, 2 H), 7,60 - 7,65 (m, 1 H), 7,72 - 7,75 (m, 1 H).

Ejemplo de referencia 467

3'-fluoro-4'-([4-[cis-3-(2-hidroxi-1,2-dimetilpropoxi)ciclobutil]-2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil)bifenil-2-carbonitrilo

A una solución de 2'-[cis-3-{6-[(2'-ciano-3-fluorobifenil-4-il)metil]-2-metil-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il]ciclobutil}oxi]propanoato de etilo (553 mg) en tetrahidrofurano (5 ml) se añadió una solución de bromuro de metilmagnesio - tetrahidrofurano 1 M (5 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. La mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de cloruro de amonio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice [eluyente: hexano / acetato de etilo = 80/20 → 60/40 (relación en volumen)] para dar el compuesto del título como un compuesto amorfo incoloro (430 mg, 79 %).

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,04 (t, J = 7,5 Hz, 3 H), 1,11 (d, J = 6,3 Hz, 3 H), 1,18 (s, 3 H), 1,20 (s, 3 H), 1,63 - 1,75 (m, 2 H), 2,46 (s, 3 H), 2,62 - 2,80 (m, 2 H), 2,96 - 3,01 (m, 2 H), 3,20 - 3,34 (m, 2 H), 3,40 - 3,70 (a, 1 H), 3,99 (s, 2 H), 3,99 - 4,08 (m, 1 H), 5,24 - 5,36 (m, 1 H), 7,22 - 7,26 (m, 2 H), 7,35 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,41 - 7,47 (m, 2 H), 7,60 - 7,66 (m, 1 H), 7,73 - 7,76 (m, 1 H).

Ejemplo de referencia 468

4'-[4-(5-metil-6,13-dioxadispiro[3.2.5.2]tetradec-10-il)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil)bifenil-2-carbonitrilo

Una mezcla de 4'-[5-oxo-4-(4-oxociclohexil)-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil)bifenil-2-carbonitrilo (12,67 g), 1-[1-(hidroximetil)ciclobutil]etanol (4,26 g), ácido p-toluenosulfónico hidratado (0,57 g) y tolueno (300 ml) se calentó a reflujo con calentamiento durante 5 h a la vez que se deshidratava con un purgador Dean-Stark. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se diluyó con acetato de etilo, y la mezcla se lavó con una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice [eluyente: hexano / acetato de etilo = 80/20 → 40/60 (relación en volumen)] para dar el compuesto del título como un compuesto amorfo incoloro (13,64 g, 87 %).

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,06 (t, J = 7,5 Hz, 3 H), 1,26 - 1,45 (m, 5 H), 1,57 - 1,90 (m, 10 H), 2,18 - 2,30 (m, 1 H), 2,74 - 3,04 (m, 5 H), 3,68 - 3,92 (m, 3 H), 4,01 (s, 2 H), 5,03 - 5,13 (m, 1 H), 7,36 (d, J = 7,5 Hz, 2 H), 7,38 - 7,44 (m, 1 H), 7,45 - 7,48 (m, 3 H), 7,59 - 7,64 (m, 1 H), 7,72 - 7,75 (m, 1 H), 7,89 (s, 0,4 H), 7,92 (s, 0,6 H).

Ejemplo de referencia 469

4'-[4-[4-[1-(1-formilciclobutil)etoxi]ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil)bifenil-2-carbonitrilo

Una mezcla de 4'-[4-(5-metil-6,13-dioxadispiro[3.2.5.2]tetradec-10-il)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil)bifenil-2-carbonitrilo (15,33 g), cianotrihidroborato de sodio (7,01 g), sulfato de magnesio anhidro (12,76 g) y tetrahidrofurano (330 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. A continuación, complejo de trifluoruro de boro - éter dietílico (13,4 ml) se añadió gota a gota, y la mezcla se agitó en una atmósfera de argón a 50 °C durante 8 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. A una solución del residuo obtenido en acetonitrilo (300 ml) se añadió 1,1,1-triacetoxi-1,1-dihidro-1,2-benzodioxol-3(1H)-ona (1,64 g) con enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. La mezcla de reacción se diluyó con una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice [eluyente: hexano / acetato de etilo = 80/20 → 50/50 (relación en volumen)] para dar el compuesto del título como un compuesto amorfo incoloro (7,21 g, 47 %).

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,06 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,10 (d, J = 6,3 Hz, 3 H), 1,39 - 2,34 (m, 14 H), 2,60 - 2,80 (m, 1 H), 2,95 - 3,11 (m, 3 H), 3,44 - 3,71 (m, 1 H), 3,81 (c, J = 6,3 Hz, 1 H), 4,02 (s, 2 H), 5,03 - 5,10 (m, 1 H), 7,35 - 7,49 (m, 6 H), 7,59 - 7,65 (m, 1 H), 7,72 - 7,75 (m, 1 H), 7,88 (s, 0,6 H), 7,91 (s, 0,4 H), 9,73 (s, 0,4 H), 9,91 (s, 0,6 H).

Ejemplo de referencia 470

4'-[4-[4-[1-(1-acetilciclobutil)etoxi]ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil)bifenil-2-carbonitrilo

A una solución de 4'-[4-[4-[1-(1-formilciclobutil)etoxi]ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-

a)pirimidin-6-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo (10,35 g) en tetrahidrofurano (50 ml) se añadió una solución de bromuro de metilmagnesio - tetrahidrofurano 1 M (27 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. Se añadió ácido clorhídrico 1 N a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. A una solución del residuo en acetonitrilo (200 ml) se añadió 1,1,1-triacetoxi-1,1-dihidro-1,2-benzyodoxol-3(1H)-ona (8,48 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio se añadió a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice [eluyente: hexano / acetato de etilo = 80/20 → 60/40 (relación en volumen)] para dar el compuesto del título como un compuesto amorfo incoloro (8,32 g, 79 %).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1 - 00 - 1,08 (m, 6 H), 1,25 - 2,39 (m, 17 H), 2,64 - 2,80 (m, 1 H), 2,99 - 3,12 (m, 3 H), 3,45 - 3,69 (m, 1 H), 3,73 - 3,81 (m, 1 H), 4,01 (s, 2 H), 5,03 - 5,13 (m, 1 H), 7,36 (d, J = 7,8 Hz, 2 H), 7,38 - 7,44 (s, 1 H), 7,46 - 7,49 (m, 3 H), 7,59 - 7,64 (m, 1 H), 7,73 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,83 (s, 0,6 H), 7,91 (s, 0,4 H).

Ejemplo de referencia 471

4'-[(4-{trans-4-[1-(1-hidroxyciclobutil)etoxi]ciclohexil}-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo

A una mezcla de 4'-[(4-{4-[1-(1-acetilciclobutil)etoxi]ciclohexil}-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo (9,20 g), solución de peróxido de hidrógeno acuoso al 30 % (77,5 ml) y cloroformo (80 ml) se añadió anhídrido del ácido trifluoroacético (42,8 ml), y la mezcla se agitó a 60 °C durante 15 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadieron una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y tiosulfato de sodio 1 M, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. A una solución del residuo obtenido en tetrahidrofurano (15 ml) - metanol (15 ml) se añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio 2 N (15 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se acidificó con ácido clorhídrico 1 N, y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice [eluyente: hexano / acetato de etilo = 80/20 → 40/60 (relación en volumen)] para dar el compuesto del título como un compuesto amorfo incoloro (1,45 g, 17 %).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,06 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,16 (d, J = 6,0 Hz, 3 H), 1,38 - 1,60 (m, 3 H), 1,66 - 1,84 (m, 4 H), 2,00 - 2,18 (m, 6 H), 2,64 - 2,78 (m, 2 H), 3,00 - 3,06 (m, 4 H), 3,48 - 3,60 (m, 2 H), 4,01 (s, 2 H), 5,02 - 5,10 (m, 1 H), 7,36 (d, J = 8,1 Hz, 2 H), 7,39 - 7,44 (m, 1 H), 7,47 - 7,49 (m, 3 H), 7,59 - 7,65 (m, 1 H), 7,72 - 7,75 (m, 1 H), 7,92 (s, 1 H).

Ejemplo de referencia 472

4'-[(4-{cis-4-[1-(1-hidroxyciclobutil)etoxi]ciclohexil}-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo

A una mezcla de 4'-[(4-{4-[1-(1-acetilciclobutil)etoxi]ciclohexil}-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo (9,20 g), solución de peróxido de hidrógeno acuoso al 30 % (77,5 ml) y cloroformo (80 ml) se añadió anhídrido del ácido trifluoroacético (42,8 ml), y la mezcla se agitó a 60 °C durante 15 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadieron una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y tiosulfato de sodio 1 M, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. A una solución del residuo obtenido en tetrahidrofurano (15 ml) - metanol (15 ml) se añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio 2 N (15 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se acidificó con ácido clorhídrico 1 N, y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice [eluyente: hexano / acetato de etilo = 80/20 → 40/60 (relación en volumen)] para dar el compuesto del título como un compuesto amorfo incoloro (0,50 g, 6 %).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,05 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,20 (d, J = 6,0 Hz, 3 H), 1,42 - 2,05 (m, 14 H), 2,85 - 3,11 (m, 4 H), 3,56 (c, J = 6,0 Hz, 1 H), 3,74 - 3,80 (m, 2 H), 4,02 (s, 2 H), 5,10 - 5,19 (m, 1 H), 7,37 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 7,39 - 7,44 (m, 1 H), 7,46 - 7,49 (m, 3 H), 7,59 - 7,64 (m, 1 H), 7,72 - 7,75 (m, 1 H), 7,93 (s, 1 H).

Ejemplo de referencia 473

4'-({4-[4-(2-hidroxi-1,1,2-trimetilpropoxi)fenil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil}bifenil-2-carbonitrilo

A una solución de 2-(4-{6-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}fenoxi)-2-

metilpropanoato de metilo (1,0 g) en tetrahidrofurano (9 ml) se añadió gota a gota bromuro de metilmagnesio (solución de tetrahidrofurano 1 M, 1,8 ml) a 0 °C, y la mezcla se agitó durante 3 h. Se añadieron acetato de etilo y, a continuación, solución acuosa saturada de cloruro de amonio. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como un sólido amorfo de color amarillo pálido (0,98 g, 98 %).

RMN de ^1H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,11 (t, J = 7,4 Hz, 3 H), 1,33 (s, 6 H), 1,34 (s, 6 H), 1,72 - 1,88 (m, 2 H), 2,67 (s, 1 H), 3,13 (dd, J = 10,2, 5,7 Hz, 2 H), 4,07 (s, 2 H), 7,10 - 7,91 (m, 13 H)

Ejemplo de referencia 474

4'-({4-[4-(2-hidroxi-1,1-dimetiletoxi)fenil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

A una solución de 2-(4-{6-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}fenoxi)-2-metilpropanoato de metilo (2,0 g) en tetrahidrofurano (16 ml) se añadió borohidruro de litio (0,49 g) y la mezcla se agitó durante 18 h. Se añadieron acetato de etilo y, a continuación, solución acuosa saturada de cloruro de amonio. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como un sólido amorfo de color amarillo pálido (0,97 g, 51 %).

RMN de ^1H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,11 (t, J = 7,4 Hz, 3 H), 1,35 (s, 6 H), 1,70 - 1,88 (m, J = 15,4, 7,6, 7,4, 7,4 Hz, 2 H), 2,19 (t, J = 6,6 Hz, 1 H), 3,13 (dd, J = 10,4, 5,5 Hz, 2 H), 3,62 (d, J = 6,4 Hz, 2 H), 4,07 (s, 2 H), 7,10 - 7,92 (m, 13 H)

Ejemplo de referencia 475

4'-({4-[4-(1,1-dimetil-2-oxoetoxi)fenil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

A una solución de 4'-({4-[4-(2-hidroxi-1,1-dimetiletoxi)fenil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo (0,97 g) en cloruro de metileno (10 ml) se añadió 1,1,1-tris(acetiloxi)-1,1-dihidro-1,2-benzodioxol-3-(1H)-ona (2,3 g), y la mezcla se agitó durante 3 h. Acetato de etilo, agua y tiosulfato de sodio se añadieron a la mezcla de reacción, y la mezcla se agitó durante 30 min, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,97 g, 99 %).

RMN de ^1H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,11 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,50 (s, 6 H), 1,69 - 1,89 (m, J = 15,3, 7,6, 7,4, 7,4 Hz, 2 H), 3,04 - 3,21 (m, 2 H), 4,06 (s, 2 H), 6,93 - 7,93 (m, 13 H), 9,84 (s, 1 H)

Ejemplo de referencia 476

4'-({4-[4-(2-hidroxi-1,1-dimetilpropoxi)fenil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

A una solución de 4'-({4-[4-(1,1-dimetil-2-oxoetoxi)fenil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo (0,97 g) en tetrahidrofurano (10 ml) se añadió gota a gota bromuro de metilmagnesio (solución de tetrahidrofurano 1 M, 0,91 ml) a 0 °C, y la mezcla se agitó durante 3 h. Se añadieron acetato de etilo y, a continuación, solución acuosa saturada de cloruro de amonio. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como un sólido amorfo de color amarillo pálido (0,72 g, 72 %).

RMN de ^1H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,11 (t, J = 7,4 Hz, 3 H), 1,23 (d, J = 6,4 Hz, 3 H), 1,29 (s, 6 H), 1,71 - 1,89 (m, 2 H), 2,61 (d, J = 3,4 Hz, 1 H), 3,08 - 3,18 (m, 2 H), 3,84 - 3,94 (m, 1 H), 4,07 (s, 2 H), 7,08 - 7,91 (m, 13 H)

Ejemplo de referencia 477

4'-(1-hidroxietyl)bifenil-2-carbonitrilo

A una solución de 4'-formilbifenil-2-carbonitrilo (10,00 g) en tetrahidrofurano (100 ml) se añadió lentamente gota a gota una solución 1 M (50 ml) de bromuro de metilmagnesio en tetrahidrofurano a 0 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en ácido clorhídrico 1 M (60 ml), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como un aceite de color amarillo pálido (10,03 g, 93 %).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,55 (d, J = 6,6, 3 H), 1,88 (d, J = 3,6, 1 H), 4,92 - 5,03 (m, 1 H), 7,39 - 7,58 (m, 6 H), 7,60 - 7,67 (m, 1 H), 7,73 - 7,78 (m, 1 H)

Ejemplo de referencia 478

4'-(1-bromoetil)bifenil-2-carbonitrilo

- 5 A una solución (15 ml) de 4'-(1-hidroxietil)bifenil-2-carbonitrilo (3,52 g) en tolueno se añadió tribromuro de fosfina (5,00 g) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se concentró, y el residuo se disolvió en acetato de etilo. La solución de acetato de etilo obtenida se lavó con hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como un aceite de color amarillo pálido (3,93 g, 87 %).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 2,09 (d, J = 6,9, 3 H), 5,26 (c, J = 6,9, 1 H), 7,40 - 7,68 (m, 7 H), 7,72 - 7,78 (m, 1 H)

Ejemplo de referencia 479

N-[(2R,6S)-2,6-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il]-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-amina

- 15 A una solución de 3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-amina (1,6 g) en ácido acético (30 ml) se añadió (2R,6S)-2,6-dimetiltetrahydro-4H-piran-4-ona (2,5 g) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 30 min. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (5,2 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. El ácido acético se evaporó y se añadieron acetato de etilo y agua al residuo. La mezcla se neutralizó con hidrogenocarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se disolvió en una pequeña cantidad de acetato de etilo, y la mezcla se cristalizó en éter diisopropílico. El sólido resultante se recogió por filtración, se lavó con éter diisopropílico, y se secó por calentamiento a presión reducida para dar el compuesto del título como un sólido de color amarillo pálido (0,75 g, 22 %).

RMN de ^1H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,16 - 1,24 (m, 6 H), 1,44 - 2,13 (m, 4 H), 2,34 (s; 3 H), 3,49 - 4,93 (m, 4 H), 9,30 - 10,92 (m, 1 H)

- 25 Ejemplo de referencia 480

N-[(2R,6S)-2,6-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il]-1H-1,2,4-triazol-5-amina

- 30 A una solución de 1H-1,2,4-triazol-5-amina (1,6 g) en ácido acético (30 ml) se añadió (2R,6S)-2,6-dimetiltetrahydro-4H-piran-4-ona (2,5 g) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 30 min. Después de agitar, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (5,2 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. El ácido acético se evaporó y se añadieron acetato de etilo y agua al residuo. La mezcla se neutralizó con hidrogenocarbonato de sodio, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se disolvió en una pequeña cantidad de acetato de etilo, y la mezcla se cristalizó en éter diisopropílico. El sólido resultante se recogió por filtración, se lavó con éter diisopropílico, y se secó por calentamiento a presión reducida para dar el compuesto del título como un sólido de color amarillo pálido (1,6 g, 49 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,91 - 1,13 (m, 7 H), 1,22 - 1,36 (m, 1 H), 1,63 - 1,93 (m, 2 H), 3,37 - 3,84 (m, 3 H), 5,87 - 8,13 (m, 2 H), 11,62 - 12,91 (m, 1 H)

Ejemplo de referencia 481

1-bencil-4-metil-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-amina

- 40 A una solución (50 ml) de 1-bencil-4-metil-1H-pirazol-5-amina (5 g) y tetrahydro-4H-piran-4-ona (3,2 g) en ácido acético se añadió cianoborohidruro de sodio (6,8 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo que se obtuvo se vertió en hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto obtenido se secó sobre sulfato de sodio anhidro, el disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (1,9 g, 38 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,24 - 1,41 (m, 2 H) 1,55 - 1,67 (m, 2 H) 1,92 (s, 3 H) 2,78 - 2,93 (m, 1 H) 3,01 - 3,14 (m, 2 H) 3,76 (dd, J = 8,2, 2,7 Hz, 2 H) 4,42 (d, J = 8,7 Hz, 1 H) 5,16 (s, 2 H) 7,06 - 7,14 (m, 3 H) 7,19 - 7,33 (m, 3 H)

- 50

Ejemplo de referencia 482

4-metil-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-amina

Una mezcla de 1-bencil-4-metil-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-amina (1,9 g), hidróxido de paladio al 20 % en masa soportado sobre carbono activado (0,6 g) y ácido fórmico (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El material no soluble se retiró por filtración a través de celite, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,73 g, 40 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,29 - 1,47 (m, 2 H) 1,82 (s, 3 H) 1,85 - 1,94 (m, 2 H) 3,25 - 3,50 (m, 3 H) 3,79 - 3,90 (m, 2 H) 4,37 - 4,50 (m, 1 H) 7,13 (s, 1 H) 11,17 (s a, 1 H)

Ejemplo de referencia 483

4'-({4-[trans-4-(2-hidroxi-1,2-dimetilpropoxi)ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

A una solución de 4'-({4-(trans-4-hidroxyciclohexil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo (0,70 g) y acetato de rodio (dímero, 0,066 g) en cloruro de metileno (5 ml) se añadió gota a gota una solución de 2-diazopropanoato de etilo (1,0 g) en cloruro de metileno (2 ml), y la mezcla se agitó durante 18 h. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se purificó en bruto por cromatografía en columna sobre gel de sílice. Este se disolvió en tetrahidrofurano (5 ml), bromuro de metilmagnesio (solución de tetrahidrofurano 1 M, 3 ml) se añadió gota a gota a 0 °C, y la mezcla se agitó durante 1 h. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y, a continuación, se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como un sólido amorfo de color amarillo pálido (0,45 g, 84 %).

RMN de ^1H (300 MHz, CLOROFORMO- d) δ 1,01 - 1,20 (m, 12 H), 1,32 - 1,57 (m, 2 H), 1,64 - 1,91 (m, 4 H), 2,05 - 2,26 (m, 2 H), 2,32 - 2,57 (m, 3 H), 3,02 - 3,10 (m, 2 H), 3,29 - 3,52 (m, 2 H), 4,01 (s, 2 H), 4,71 (s a, 1 H), 5,98 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 7,34 - 7,77 (m, 9 H)

Ejemplo de referencia 484

[(trans-4-{6-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propilpirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclohexil)oxi]acetato de etilo

A una solución de 4'-({4-(trans-4-hidroxyciclohexil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo (2,63 g) y acetato de rodio (dímero, 0,12 g) en cloruro de metileno (20 ml) se añadió gota a gota una solución de diazoacetato de etilo (2,6 g) en cloruro de metileno (10 ml), y la mezcla se agitó durante 3 h. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como un sólido amorfo de color amarillo pálido (2,17 g, 70 %).

RMN de ^1H (300 MHz, CLOROFORMO- d) δ 1,05 (t, J = 7,4 Hz, 3 H), 1,30 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,41 - 1,93 (m, 6 H), 2,16 - 2,56 (m, 4 H), 3,01 - 3,10 (m, 2 H), 3,39 - 3,53 (m, 1 H), 4,00 (s, 2 H), 4,13 (s, 2 H), 4,23 (c, J = 6,9 Hz, 2 H), 4,73 (s a, 1 H), 5,97 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 7,31 - 7,79 (m, 9 H)

Ejemplo de referencia 485

4'-({4-[trans-4-(2-hidroxi-1,2-dimetilpropoxi)ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

A una solución de [(trans-4-{6-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propilpirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclohexil)oxi]acetato de etilo (1,16 g) en tetrahidrofurano (8 ml) - etanol (2 ml) se añadió borohidruro de litio (0,46 g), y la mezcla se agitó durante 18 h. A la mezcla de reacción se añadieron acetato de etilo y una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo.

La capa orgánica se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como un sólido amorfo de color amarillo pálido (0,64 g, 60 %).

RMN de ^1H (300 MHz, CLOROFORMO- d) δ 1,06 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,37 - 1,54 (m, 2 H), 1,64 - 1,91 (m, 4 H), 2,00 (t, J = 6,1 Hz, 1 H), 2,15 - 2,55 (m, 4 H), 3,00 - 3,10 (m, 2 H), 3,33 - 3,46 (m, 1 H), 3,58 - 3,64 (m, 2 H), 3,70 - 3,77 (m, 2 H), 4,01 (s, 2 H), 4,53 - 4,98 (m, 1 H), 5,98 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 7,34 - 7,77 (m, 9 H)

Ejemplo de referencia 486

2-[(trans-4-{6-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propilpirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclohexil)oxi]-N-metoxi-N-metilacetamida

A una solución de [(trans-4-{6-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propilpirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclohexil)oxi]acetato de etilo (1,17 g) en tetrahidrofurano (10 ml) se añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 M (10 ml), y la mezcla se agitó a 50 °C durante 15 h. La mezcla se dejó enfriar, y se neutralizó con ácido clorhídrico 1 M, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se disolvió en acetonitrilo (20 ml), clorhidrato de metoximetilamina (0,62 g), se añadieron 4-dimetilaminopiridina (0,078 g), diisopropiletilamina (1,9 ml), 1-hidroxibenzotriazol (0,37 g) y clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (0,81 g), y la mezcla se agitó durante 3 días. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como un sólido amorfo de color amarillo pálido (0,65 g, 54 %).

RMN de ^1H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,06 (t, J = 7,4 Hz, 3 H), 1,44 - 1,90 (m, 6 H), 2,22 - 2,54 (m, 4 H), 3,01 - 3,10 (m, 2 H), 3,20 (s, 3 H), 3,42 - 3,58 (m, 1 H), 3,70 (s, 3 H), 4,01 (s, 2 H), 4,33 (s, 2 H), 4,59 - 5,09 (m, 1 H), 5,98 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 7,32 - 7,79 (m, 9 H)

Ejemplo de referencia 487

4'-({4-[trans-4-(2-hidroxipropoxi)ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

A una solución de 2-[(trans-4-{6-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propilpirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclohexil)oxi]-N-metoxi-N-metilacetamida (0,65 g) en tetrahidrofurano (6 ml) se añadió gota a gota bromuro de metilmagnesio (solución de tetrahidrofurano 1 M, 2,3 ml) a 0 °C, y la mezcla se agitó durante 1 h. Se añadieron acetato de etilo y, a continuación, solución acuosa saturada de cloruro de amonio. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se disolvió en etanol (6 ml), y se añadió borohidruro de sodio (0,044 g) a 0 °C. Después de agitar a 0 °C durante 1 h, se añadieron acetato de etilo y, a continuación, solución acuosa saturada de cloruro de amonio. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como un sólido amorfo de color amarillo pálido (0,57 g, 95 %).

RMN de ^1H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,06 (t, J = 7,4 Hz, 3 H), 1,15 (d, J = 6,4 Hz, 3 H), 1,34 - 1,54 (m, 2 H), 1,64 - 1,91 (m, 4 H), 2,13 - 2,28 (m, 2 H), 2,33 - 2,55 (m, 3 H), 3,06 (dd, J = 10,4, 5,5 Hz, 2 H), 3,20 - 3,29 (m, 1 H), 3,32 - 3,45 (m, 1 H), 3,51 (dd, J = 9,1, 3,0 Hz, 1 H), 3,87 - 4,04 (m, 3 H), 4,76 (s, 1 H), 5,98 (d, J = 1,9 Hz, 1 H), 7,33 - 7,77 (m, 9 H)

Ejemplo de referencia 488

4'-({4-[trans-4-(2-ciclopropil-2-hidroxietoxi)ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

A una solución de 2-[(trans-4-{6-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propilpirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclohexil)oxi]-N-metoxi-N-metilacetamida (0,57 g) en tetrahidrofurano (6 ml) se añadió gota a gota bromuro de ciclopropilmagnesio (solución de tetrahidrofurano 0,5 M, 4 ml) a 0 °C, y la mezcla se agitó durante 1,5 h. A la mezcla de reacción se añadieron acetato de etilo y, a continuación, solución acuosa saturada de cloruro de amonio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se disolvió en etanol (10 ml), se añadió borohidruro de sodio (0,04 g), y la mezcla se agitó durante 18 h. A la mezcla de reacción se añadieron acetato de etilo y, a continuación, solución acuosa saturada de cloruro de amonio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como un sólido amorfo de color amarillo pálido (0,45 g, 81 %).

RMN de ^1H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 0,17 - 0,62 (m, 4 H), 0,79 - 0,94 (m, 1 H), 1,06 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,37 - 1,54 (m, 2 H), 1,64 - 1,90 (m, 4 H), 2,13 - 2,57 (m, 5 H), 2,99 - 3,12 (m, 3 H), 3,33 - 3,50 (m, 2 H), 3,67 (dd, J = 9,4, 3,0 Hz, 1 H), 4,01 (s, 2 H), 4,75 (s, 1 H), 5,98 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 7,33 - 7,78 (m, 9 H)

Ejemplo de referencia 489

4'-({4-[trans-4-(2-hidroxi-3-metilbutoxi)ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

- 5 A una solución de 2-[(trans-4-{6-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propilpirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclohexil)oxi]-N-metoxi-N-metilacetamida (0,57 g) en tetrahidrofurano (5 ml) se añadió gota a gota bromuro de isopropilmagnesio (solución de tetrahidrofurano 1 M, 2 ml) a 0 °C, y la mezcla se agitó durante 1,5 h. A la mezcla de reacción se añadieron acetato de etilo y, a continuación, solución acuosa saturada de cloruro de amonio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se disolvió en etanol (10 ml), se añadió borohidruro de sodio (0,04 g), y la mezcla se agitó durante 18 h. A la mezcla de reacción se añadieron acetato de etilo y, a continuación, solución acuosa saturada de cloruro de amonio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como un sólido amorfo de color amarillo pálido (0,31 g, 56 %).
- 10
- 15 RMN de ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 0,92 (d, J = 6,8 Hz, 3 H), 0,98 (d, J = 6,8 Hz, 3 H), 1,06 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,37 - 1,53 (m, 2 H), 1,65 - 1,91 (m, 5 H), 2,14 - 2,55 (m, 5 H), 3,01 - 3,11 (m, 2 H), 3,31 - 3,63 (m, 4 H), 4,01 (s, 2 H), 4,77 (s a, 1 H), 5,98 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 7,34 - 7,77 (m, 9 H)

Ejemplo de referencia 490

4'-({5-oxo-4-[trans-4-(2-oxopropoxi)ciclohexil]-7-propil-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

- 20 A una solución de 2-[(trans-4-{6-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propilpirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclohexil)oxi]-N-metoxi-N-metilacetamida (1,3 g) en tetrahidrofurano (10 ml) se añadió gota a gota bromuro de metilmagnesio (solución de tetrahidrofurano 1 M, 1,3 ml) a 0 °C, y la mezcla se agitó durante 2 h. A la mezcla de reacción se añadieron acetato de etilo y, a continuación, solución acuosa saturada de cloruro de amonio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como un sólido amorfo de color amarillo pálido (1,12 g, 94 %).
- 25
- RMN de ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,06 (t, J = 7,4 Hz, 3 H), 1,41 - 1,56 (m, 2 H), 1,64 - 1,91 (m, 4 H), 2,12 - 2,29 (m, 5 H), 2,32 - 2,54 (m, 2 H), 2,99 - 3,11 (m, 2 H), 3,31 - 3,50 (m, 1 H), 4,01 (s, 2 H), 4,10 (s, 2 H), 4,74 (s a, 1 H), 5,97 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 7,33 - 7,78 (m, 9 H)

Ejemplo de referencia 491

4'-({4-[trans-4-({2-metil-2-[(trietilsilil)oxi]ciclopropil}oxi)ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

- 35 A una solución de 4'-({5-oxo-4-[trans-4-(2-oxopropoxi)ciclohexil]-7-propil-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo (1,12 g) y cloruro de trietilsililo (0,72 ml) en tetrahidrofurano (15 ml) se añadió gota a gota hexametildisilazida de litio (solución de tetrahidrofurano 1,1 M, 2,9 ml) a -78 °C, y la mezcla se agitó durante 2 h. A la mezcla de reacción se añadieron acetato de etilo y, a continuación, una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se disolvió en cloruro de metileno (5 ml), y la solución se añadió gota a gota a una solución de dietilcinc (solución de hexano 1 M, 15 ml) y cloroyodometano (1,09 ml) en cloruro de metileno (20 ml) a 0 °C, y la mezcla se agitó durante 2 h. A la mezcla de reacción se añadieron acetato de etilo y, a continuación, solución acuosa saturada de cloruro de amonio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como un sólido amorfo de color amarillo pálido (0,44 g, 31 %).
- 40
- 45 RMN de ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 0,59 - 0,77 (m, 8 H), 0,93 - 1,01 (m, 9 H), 1,06 (t, J = 7,4 Hz, 3 H), 1,28 (s, 3 H), 1,39 - 1,56 (m, 2 H), 1,66 - 1,88 (m, 4 H), 2,17 - 2,53 (m, 4 H), 2,92 - 3,11 (m, 3 H), 3,49 - 3,62 (m, 1 H), 4,01 (s, 2 H), 4,79 (s a, 1 H), 6,01 (d, J = 1,9 Hz, 1 H), 7,35 - 7,76 (m, 9 H)

Ejemplo de referencia 492

4'-[(4-[trans-4-[(1-{terc-butil(dimetil)silil}oxi)ciclopropil]metoxi]ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

- 50 A una solución de 4'-({5-oxo-4-[trans-4-(2-oxopropoxi)ciclohexil]-7-propil-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo (0,93 g) y diisopropiletilamina (0,77 ml) en cloruro de metileno (10 ml) se añadió gota a gota trifluorometanosulfonato de terc-butil(dimetil)sililo (1,02 ml) a -78 °C, y la mezcla se agitó durante 3 h a la vez que se calentaba hasta 0 °C. A la mezcla de reacción se añadieron acetato de etilo y una solución saturada de

- hidrogenocarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se purificó en bruto por cromatografía en columna sobre gel de sílice, y se disolvió en cloruro de metileno (5 ml), y la mezcla se añadió gota a gota a una solución de dietilcinc (solución de hexano 1 M, 7,5 ml) y cloroyodometano (0,55 ml) en cloruro de metileno (10 ml) a 0 °C, y la mezcla se agitó durante 2 h. A la mezcla de reacción se añadieron acetato de etilo y, a continuación, solución acuosa saturada de cloruro de amonio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como un sólido amorfo de color amarillo pálido (0,67 g, 68 %).
- 5 RMN de ^1H (300 MHz, CLOROFORMO- d) δ 0,13 (s, 6 H), 0,54 - 0,78 (m, 4 H), 0,85 (s, 9 H), 1,05 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,36 - 1,90 (m, 6 H), 2,14 - 2,53 (m, 4 H) 3,01 - 3,12 (m, 2 H), 3,29 - 3,64 (m, 3 H), 4,01 (s, 2 H), 4,75 (s a, 1 H), 5,98 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 7,33 - 7,79 (m, 9 H)
- Ejemplo de referencia 493
- 15 4'-({5-oxo-7-propil-4-[trans-4-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropoxi)ciclohexil]-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo
- A una solución de [(trans-4-{6-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propilpirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclohexil)oxi]acetato de etilo (0,75 g) y tetrabutylacetato de amonio (0,042 g) en tolueno (7 ml) se añadió gota a gota trifluorometanotrimetilsililo (0,61 ml) a 0 °C, y la mezcla se agitó durante 3 h. A la mezcla de reacción se añadieron acetato de etilo y una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se disolvió en tetrahydrofurano (7 ml), se añadió ácido clorhídrico 1 M (7 ml), y la mezcla se agitó a 60 °C durante 1 h. A la mezcla de reacción se añadieron acetato de etilo y, a continuación, solución acuosa de hidróxido de sodio 1 M, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se disolvió en etanol (7 ml), se añadió borohidruro de sodio (0,05 g) a 0 °C, y la mezcla se agitó durante 1 h. A la mezcla de reacción se añadieron acetato de etilo y una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como un sólido amorfo de color amarillo pálido (0,67 g, 84 %).
- 20
- 25
- 30 RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,94 (t, J = 7,4 Hz, 3 H), 1,26 - 1,75 (m, 6 H), 2,03 - 2,16 (m, 2 H), 2,29 - 2,48 (m, 2 H), 2,91 - 3,04 (m, 2 H), 3,42 - 3,69 (m, 3 H), 3,97 (s, 2 H), 4,02 - 4,17 (m, 1 H), 4,68 (s a, 1 H), 6,33 (d, J = 6,4 Hz, 1 H), 6,43 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 7,34 - 7,96 (m, 9 H)
- Ejemplo de referencia 494
- 35 2-(acetiloxi)-2-metilpropanoato de trans-4-{6-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propilpirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclohexilo
- A una solución de 4'-{[4-(trans-4-hidroxyciclohexil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo (0,47 g) en piridina (3 ml) se añadió 2-cloro-1,1-dimetil-2-oxoacetato de etilo (0,44 ml) y la mezcla se agitó durante 2 h. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como un sólido amorfo de color amarillo pálido (0,47 g, 79 %).
- 40
- RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,94 (t, J = 7,4 Hz, 3 H), 1,47 (s, 6 H), 1,49 - 1,77 (m, 6 H), 1,93 - 2,04 (m, 5 H), 2,34 - 2,49 (m, 2 H), 2,91 - 3,03 (m, 2 H), 3,98 (s, 2 H), 4,55 - 4,90 (m, 2 H), 6,54 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 7,34 - 7,98 (m, 9 H)
- 45 Ejemplo de referencia 495
- 4'-({4-[trans-4-(2-ciclopropil-2-hidroxipropoxi)ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo
- A una solución de 4'-({5-oxo-4-[trans-4-(2-oxopropoxi)ciclohexil]-7-propil-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo (0,30 g) en tetrahydrofurano (3 ml) se añadió gota a gota bromuro de ciclopropilmagnesio (solución de tetrahydrofurano 0,5 M, 2,3 ml) a 0 °C, y la mezcla se agitó durante 2 h. A la mezcla de reacción se añadieron acetato de etilo y, a continuación, solución acuosa saturada de cloruro de amonio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como un sólido amorfo de color amarillo pálido (0,22 g, 68 %).
- 50
- 55 RMN de ^1H (300 MHz, CLOROFORMO- d) δ 0,29 - 0,51 (m, 4 H), 0,83 - 0,95 (m, 1 H), 1,05 (t, J = 7,4 Hz, 3 H), 1,10

(s, 3 H), 1,35 - 1,54 (m, 2 H), 1,65 - 1,90 (m, 3 H), 2,10 (s, 1 H), 2,15 - 2,55 (m, 4 H), 3,01 - 3,10 (m, 2 H), 3,32 - 3,45 (m, 3 H), 4,01 (s, 2 H), 4,52 - 4,98 (m, 1 H), 5,98 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 7,34 - 7,78 (m, 9 H)

Ejemplo de referencia 496

4'-[[7-butil-4-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il)-5-oxo-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo

- 5 Una solución de N-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il)-1H-pirazol-5-amina (2,2 g), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,30 ml) y 2-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-3-oxoheptanoato de metilo (7,0 g) en dietilanilina (10 ml) se agitó a 180 °C durante 2 h. La mezcla se dejó enfriar, se añadieron acetato de etilo y agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como un sólido amorfo de color amarillo pálido (3,6 g, 69 %).

10 RMN de ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 0,94 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,40 - 1,55 (m, 2 H), 1,59 - 1,93 (m, 8 H), 2,48 - 2,69 (m, 2 H), 3,03 - 3,14 (m, 2 H), 3,93 - 4,06 (m, 6 H), 5,13 - 5,37 (m, 1 H), 6,19 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 7,35 - 7,78 (m, 9 H)

Ejemplo de referencia 497

- 15 4'-[[7-butil-4-(trans-4-hidrox ciclohexil)-5-oxo-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo

- A una solución de 4'-[[7-butil-4-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il)-5-oxo-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo (3,6 g) en tetrahidrofurano (40 ml) se añadió ácido clorhídrico 3 M (40 ml), y la mezcla se agitó a 70 °C durante 2 h. La mezcla se dejó enfriar, y se diluyó con acetato de etilo, y la mezcla se neutralizó con solución acuosa de hidróxido de sodio 8 M. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se disolvió en etanol (20 ml) - tetrahidrofurano (20 ml). Se añadió al mismo borohidruro de sodio (0,26 g) a 0 °C. Después de agitar durante 1 h, se añadieron acetato de etilo y una solución acuosa saturada de cloruro de amonio. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como un sólido amorfo de color amarillo pálido (2,9 g, 87 %).

20 RMN de ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 0,94 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,41 - 1,55 (m, 5 H), 1,59 - 1,73 (m, 2 H), 1,76 - 1,90 (m, 2 H), 2,07 - 2,20 (m, 2 H), 2,34 - 2,58 (m, 2 H), 3,01 - 3,13 (m, 2 H), 3,67 - 3,85 (m, 1 H), 4,01 (s, 2 H), 4,49 - 5,04 (m, 1 H), 5,98 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 7,31 - 7,80 (m, 9 H)

Ejemplo de referencia 498

- 30 [(trans-4-{7-butil-6-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-5-oxopirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclohexil)oxi]acetato de etilo

- A una solución de 4'-[[7-butil-4-(trans-4-hidrox ciclohexil)-5-oxo-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo (2,9 g) y acetato de rodio (dímero, 0,070 g) en cloruro de metileno (15 ml) se añadió gota a gota una solución de diazoacetato de etilo (3,1 ml) en cloruro de metileno (3 ml), y la mezcla se agitó durante 3 h. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como un sólido amorfo de color amarillo pálido (2,1 g, 61 %).

- 35 RMN de ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 0,94 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,17 - 1,72 (m, 9 H), 1,78 - 1,92 (m, 2 H), 2,15 - 2,57 (m, 4 H), 3,01 - 3,12 (m, 2 H), 3,36 - 3,54 (m, 1 H), 4,00 (s, 2 H), 4,13 (s, 2 H), 4,23 (c, J = 7,2 Hz, 2 H), 4,52 - 4,98 (m, 1 H), 5,97 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 7,31 - 7,78 (m, 9 H)

Ejemplo de referencia 499

4'-({7-butil-4-[trans-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)ciclohexil]-5-oxo-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo

- 45 A una solución de [(trans-4-{7-butil-6-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-5-oxopirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclohexil)oxi]acetato de etilo (0,40 g) en tetrahidrofurano (4 ml) se añadió gota a gota bromuro de metilmagnesio (solución de tetrahidrofurano 1 M, 0,71 ml) a 0 °C, y la mezcla se agitó durante 30 min. A la mezcla de reacción se añadieron acetato de etilo y, a continuación, solución acuosa saturada de cloruro de amonio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como un sólido amorfo de color amarillo pálido (0,31 g, 83 %).

50 RMN de ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 0,94 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,21 (s, 6 H), 1,36 - 1,54 (m, 4 H), 1,58 - 1,72 (m, 2 H), 1,77 - 1,91 (m, 2 H), 2,13 - 2,27 (m, 2 H), 2,34 - 2,55 (m, 2 H), 3,01 - 3,12 (m, 2 H), 3,26 - 3,45 (m, 3 H),

4,01 (s, 2 H), 4,50 - 5,00 (m, 1 H), 5,97 (s, 1 H), 7,32 - 7,78 (m, 9 H)

Ejemplo de referencia 500

4'-[[4-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]-3'-fluorobifenil-2-carbonitrilo

- 5 Una solución de N-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il)-1H-pirazol-5-amina (2,2 g), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,30 ml) y 2-[(2'-ciano-3-fluorobifenil-4-il)metil]-3-oxohexanoato de etilo (7,4 g) en dietilanol (10 ml) se agitó a 180 °C durante 2 h. La mezcla se dejó enfriar, se añadieron acetato de etilo y agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como un sólido amorfo de color amarillo pálido (4,0 g, 75 %).

10 RMN de ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,06 (t, J = 7,4 Hz, 3 H), 1,64 - 1,92 (m, 8 H), 2,49 - 2,70 (m, 2 H), 3,00 - 3,15 (m, 2 H), 3,90 - 4,07 (m, 6 H), 5,08 - 5,38 (m, 1 H), 6,19 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 7,19 - 7,79 (m, 8 H)

Ejemplo de referencia 501

- 15 3'-fluoro-4'-[[4-(trans-4-hidroxyciclohexil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo

- 20 A una solución de 4'-[[4-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]-3'-fluorobifenil-2-carbonitrilo (4,0 g) en tetrahidrofurano (40 ml) se añadió ácido clorhídrico 3 M (40 ml), y la mezcla se agitó a 70 °C durante 2 h. La mezcla se dejó enfriar, y se diluyó con acetato de etilo, y la mezcla se neutralizó con solución acuosa de hidróxido de sodio 8 M. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se disolvió en etanol (20 ml) - tetrahidrofurano (20 ml), y se añadió borohidruro de sodio (0,28 g) a 0 °C. Después de agitar durante 1 h, se añadieron acetato de etilo y una solución acuosa saturada de cloruro de amonio. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como un sólido amorfo de color amarillo pálido (3,3 g, 91 %).

25 RMN de ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,06 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,42 - 1,90 (m, 7 H), 2,08 - 2,22 (m, 2 H), 2,36 - 2,62 (m, 2 H), 3,00 - 3,14 (m, 2 H), 3,68 - 3,85 (m, 1 H), 4,02 (s, 2 H), 4,55 - 5,04 (m, 1 H), 5,99 (d, J = 1,9 Hz, 1 H), 7,20 - 7,83 (m, 9 H)

Ejemplo de referencia 502

- 30 [(trans-4-{6-[(2'-ciano-3-fluorobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propilpirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclohexil)oxi]acetato de etilo

- 35 A una solución de 3'-fluoro-4'-[[4-(trans-4-hidroxyciclohexil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo (3,3 g) y acetato de rodio (dímero, 0,075 g) en cloruro de metileno (15 ml) se añadió gota a gota una solución de diazoacetato de etilo (3,1 ml) en cloruro de metileno (5 ml), y la mezcla se agitó durante 3 h. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como un sólido amorfo de color amarillo pálido (2,1 g, 53 %).

- 40 RMN de ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,06 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,21 - 1,92 (m, 9 H), 2,17 - 2,54 (m, 4 H), 3,01 - 3,10 (m, 2 H), 3,38 - 3,54 (m, 1 H), 4,01 (s, 2 H), 4,13 (s, 2 H), 4,23 (c, J = 7,2 Hz, 2 H), 4,53 - 4,96 (m, 1 H), 5,97 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 7,20 - 7,78 (m, 9 H)

Ejemplo de referencia 503

3'-fluoro-4'-[[4-[trans-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo

- 45 A una solución de etil[(trans-4-{6-[(2'-ciano-3-fluorobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propilpirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclohexil)oxi]acetato (0,40 g) en tetrahidrofurano (4 ml) se añadió gota a gota bromuro de metilmagnesio (solución de tetrahidrofurano 1 M, 0,71 ml) a 0 °C, y la mezcla se agitó durante 30 min. A la mezcla de reacción se añadieron acetato de etilo y, a continuación, solución acuosa saturada de cloruro de amonio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como un sólido amorfo de color amarillo pálido (0,26 g, 88 %).

50 RMN de ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,06 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,21 (s, 6 H), 1,36 - 1,54 (m, 2 H), 1,62 - 1,92

(m, 4 H), 2,15 - 2,26 (m, 2 H), 2,34 - 2,54 (m, 2 H), 3,00 - 3,10 (m, 2 H), 3,27 - 3,46 (m, 3 H), 4,02 (s, 2 H), 4,52 - 4,98 (m, 1 H), 5,98 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 7,19 - 7,81 (m, 8 H)

Ejemplo de referencia 504

5 2-[(trans-4-{7-butil-6-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-5-oxopirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclohexil)oxi]-N-metoxi-N-metilacetamida

A una solución de [(trans-4-{7-butil-6-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-5-oxopirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclohexil)oxi]acetato de etilo (1,68 g) en tetrahidrofurano (15 ml) se añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 M (15 ml), y la mezcla se agitó a 60 °C durante 2 h. La mezcla se dejó enfriar, y se neutralizó con ácido clorhídrico 1 M, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se disolvió en acetonitrilo (30 ml), se añadieron clorhidrato de metoximetilamina (0,87 g), 4-dimetilaminopiridina (0,11 g), diisopropiletilamina (2,6 ml), 1-hidroxibenzotriazol (0,52 g) y clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (1,1 g), y la mezcla se agitó durante 3 h. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como un sólido amorfo de color amarillo pálido (1,23 g, 71 %).

RMN de ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 0,94 (t, J = 7,4 Hz, 3 H), 1,37 - 1,92 (m, 10 H), 2,21 - 2,53 (m, 4 H), 3,02 - 3,11 (m, 2 H), 3,20 (s, 3 H), 3,42 - 3,58 (m, 1 H), 3,70 (s, 3 H), 4,00 (s, 2 H), 4,33 (s, 2 H), 4,80 (s a, 1 H), 5,98 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 7,33 - 7,78 (m, 9 H)

20 Ejemplo de referencia 505

4'-{7-butil-4-[trans-4-(2-hidroxipropoxi)ciclohexil]-5-oxo-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil}bifenil-2-carbonitrilo

A una solución de 2-[(trans-4-{7-butil-6-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-5-oxopirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclohexil)oxi]-N-metoxi-N-metilacetamida (0,30 g) en tetrahidrofurano (3 ml) se añadió gota a gota bromuro de metilmagnesio (solución de tetrahidrofurano 1 M, 0,74 ml) a 0 °C, y la mezcla se agitó durante 1 h. Se añadieron acetato de etilo y, a continuación, solución acuosa saturada de cloruro de amonio. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se disolvió en etanol (6 ml), y se añadió borohidruro de sodio (0,020 g) a 0 °C. Después de agitar a 0 °C durante 30 min, se añadieron acetato de etilo y, a continuación, solución acuosa saturada de cloruro de amonio. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como un sólido amorfo de color amarillo pálido (0,27 g, 98 %).

RMN de ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 0,94 (t, J = 7,4 Hz, 3 H), 1,15 (d, J = 6,4 Hz, 3 H), 1,36 - 1,54 (m, 4 H), 1,61 - 1,93 (m, 4 H), 2,14 - 2,56 (m, 5 H), 3,00 - 3,57 (m, 5 H), 3,87 - 4,05 (m, 3 H), 4,75 (s a, 1 H), 5,98 (d, J = 1,9 Hz, 1 H), 7,32 - 7,78 (m, 9 H)

Ejemplo de referencia 506

2-[(trans-4-{6-[(2'-ciano-3-fluorobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propilpirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclohexil)oxi]-N-metoxi-N-metilacetamida

A una solución de [(trans-4-{6-[(2'-ciano-3-fluorobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propilpirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclohexil)oxi]acetato de etilo (1,68 g) en tetrahidrofurano (15 ml) se añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 M (15 ml), y la mezcla se agitó a 60 °C durante 2 h. La mezcla se dejó enfriar, y se neutralizó con ácido clorhídrico 1 M, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se disolvió en acetonitrilo (30 ml), se añadieron clorhidrato de metoximetilamina (0,87 g), 4-dimetilaminopiridina (0,11 g), diisopropiletilamina (2,6 ml), 1-hidroxibenzotriazol (0,52 g) y clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (1,1 g), y la mezcla se agitó durante 3 h. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como un sólido amorfo de color amarillo pálido (1,49 g, 83 %).

RMN de ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,06 (t, J = 7,4 Hz, 3 H), 1,41 - 1,92 (m, 8 H), 2,19 - 2,57 (m, 4 H), 3,01 - 3,11 (m, 2 H), 3,20 (s, 3 H), 3,41 - 3,58 (m, 1 H), 3,70 (s, 3 H), 4,02 (s, 2 H), 4,33 (s, 2 H), 4,79 (s a, 1 H), 5,98 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 7,16 - 7,81 (m, 8 H)

Ejemplo de referencia 507

3'-fluoro-4'-({4-[trans-4-(2-hidroxipropoxi)ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

- 5 A una solución de 2-[(trans-4-{6-[(2'-ciano-3-fluorobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propilpirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclohexil)oxi]-N-metoxi-N-metilacetamida (0,30 g) en tetrahidrofurano (3 ml) se añadió gota a gota bromuro de metilmagnesio (solución de tetrahidrofurano 1 M, 0,73 ml) a 0 °C, y la mezcla se agitó durante 1 h. Se añadieron acetato de etilo y, a continuación, solución acuosa saturada de cloruro de amonio. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se disolvió en etanol (6 ml), y se añadió borohidruro de sodio (0,020 g) a 0 °C. Después de
- 10 agitar a 0 °C durante 30 min, se añadieron acetato de etilo y, a continuación, solución acuosa saturada de cloruro de amonio. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como un sólido amorfo de color amarillo pálido (0,28 g, 99 %).

- 15 RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,92 (t, J = 7,4 Hz, 3 H), 1,03 (d, J = 6,1 Hz, 3 H), 1,25 - 1,74 (m, 6 H), 2,02 - 2,46 (m, 4 H), 2,90 - 3,00 (m, 2 H), 3,17 - 3,45 (m, 3 H), 3,62 - 3,76 (m, 1 H), 3,92 (s, 2 H), 4,46 - 4,85 (m, 2 H), 6,43 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 6,95 - 7,89 (m, 8 H), 12,44 (s, 1 H)

Ejemplo de referencia 508

4'-({4-[trans-4-(2-hidroxipropoxi)ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo (forma ópticamente activa, tiempo de retención: corto)

- 20 Un racemato de 4'-({4-[trans-4-(2-hidroxipropoxi)ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo (1,0 g) se resolvió ópticamente mediante HPLC quiral para dar una forma ópticamente activa (tiempo de retención: corto) como un sólido amorfo de color amarillo pálido (0,42 g, 79 %).

- 25 RMN de ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,06 (t, J = 7,4 Hz, 3 H), 1,15 (d, J = 6,4 Hz, 3 H), 1,34 - 1,54 (m, 2 H), 1,64 - 1,91 (m, 4 H), 2,13 - 2,28 (m, 2 H), 2,33 - 2,55 (m, 3 H), 3,06 (dd, J = 10,4, 5,5 Hz, 2 H), 3,20 - 3,29 (m, 1 H), 3,32 - 3,45 (m, 1 H), 3,51 (dd, J = 9,1, 3,0 Hz, 1 H), 3,87 - 4,04 (m, 3 H), 4,76 (s a, 1 H), 5,98 (d, J = 1,9 Hz, 1 H), 7,33 - 7,77 (m, 9 H) HPLC (CHIRALPAK AD-H, 25 % de MeOH, 2,35 ml/min), 20,9 min, 98,8 % de ee

Ejemplo de referencia 509

4'-({4-[trans-4-(2-hidroxipropoxi)ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo (forma ópticamente activa, tiempo de retención: largo)

- 30 Un racemato de 4'-({14-[trans-4-(2-hidroxipropoxi)ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo (1,0 g) se resolvió ópticamente mediante HPLC quiral para dar una forma ópticamente activa (tiempo de retención: largo) como un sólido amorfo de color amarillo pálido (0,43 g, 82 %).

- 35 RMN de ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,06 (t, J = 7,4 Hz, 3 H), 1,15 (d, J = 6,4 Hz, 3 H), 1,34 - 1,54 (m, 2 H), 1,64 - 1,91 (m, 4 H), 2,13 - 2,28 (m, 2 H), 2,33 - 2,55 (m, 3 H), 3,06 (dd, J = 10,4, 5,5 Hz, 2 H), 3,20 - 3,29 (m, 1 H), 3,32 - 3,45 (m, 1 H), 3,51 (dd, J = 9,1, 3,0 Hz, 1 H), 3,87 - 4,04 (m, 3 H), 4,76 (s a, 1 H), 5,98 (d, J = 1,9 Hz, 1 H), 7,33 - 7,77 (m, 9 H) HPLC (CHIRALPAK AD-H, 25 % de MeOH, 2,35 ml/min), 23,4 min, 99,3 % de ee

Ejemplo de referencia 510

4'-({4-(trans-4-[(terc-butil(dimetil)silil]oxi)ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

- 40 A una solución de 4'-[4-(trans-4-hidroxyciclohexil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil)bifenil-2-carbonitrilo (1,68 g) e imidazol (0,74 g) en N,N-dimetilformamida (20 ml) se añadió terc-butil(cloro)dimetilsilano (1,1 g), y la mezcla se agitó durante 2 h. A la mezcla de reacción se añadieron acetato de etilo y una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El
- 45 residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como un sólido amorfo de color amarillo pálido (1,89 g, 90 %).

- 50 RMN de ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 0,07 (s, 6 H), 0,89 (s, 9 H), 1,05 (t, J = 7,4 Hz, 3 H), 1,37 - 1,54 (m, 2 H), 1,63 - 1,84 (m, 4 H), 1,94 - 2,04 (m, 2 H), 2,36 - 2,57 (m, 2 H), 3,00 - 3,10 (m, 2 H), 3,62 - 3,76 (m, 1 H), 4,01 (s, 2 H), 4,63 (s a, 1 H), 5,98 (d, J = 1,9 Hz, 1 H), 7,31 - 7,84 (m, 9 H)

Ejemplo de referencia 511

4'-[[4-(trans-4-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]ciclohexil)-3-fluoro-5-oxo-7-propil-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo

A una solución de 4'-[[4-(trans-4-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]ciclohexil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo (1,76 g) en acetonitrilo (15 ml) se añadió 4-fluoro-1,4-diazoniabicyclo[2.2.2]octano-bis(tetrafluoroborato) de 1-clorometilo (1,1 g), y la mezcla se agitó a 80 °C durante 3 h. A la mezcla de reacción se añadieron acetato de etilo y una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como un sólido amorfo de color amarillo pálido (0,24 g, 13 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,06 (s, 6 H), 0,86 (s, 9 H), 0,93 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,28 - 1,97 (m, 8 H), 2,09 - 2,38 (m, 2 H), 2,86 - 3,05 (m, 2 H), 3,56 - 3,71 (m, 1 H), 3,96 (s, 2 H), 4,71 (s a, 1 H), 7,34 - 8,09 (m, 9 H)

Ejemplo de referencia 512

[(trans-4-{6-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-3-fluoro-5-oxo-7-propilpirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il]ciclohexil)oxi]acetato de etilo

A una solución de 4'-[[4-(trans-4-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]ciclohexil)-3-fluoro-5-oxo-7-propil-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo (0,24 g) en tetrahidrofurano (2 ml) se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (1 ml), y la mezcla se agitó a 70 °C durante 2 h. Se añadieron acetato de etilo y una solución acuosa saturada de cloruro de amonio a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se disolvió en tolueno (2 ml), se añadió acetato de rodio (dímero, 0,016 g), diazoacetato de etilo (0,19 ml) se añadió gota a gota a 100 °C, y la mezcla se agitó durante 3 h. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como un sólido amorfo de color amarillo pálido (0,087 g, 42 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,93 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,20 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,26 - 2,23 (m, 10 H), 2,90 - 3,00 (m, 2 H), 3,33 - 3,45 (m, 1 H), 3,96 (s, 2 H), 4,06 - 4,17 (m, 4 H), 4,75 (s a, 1 H), 7,34 - 8,11 (m, 9 H)

Ejemplo de referencia 513

1-bencil-N-(4-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]ciclohexil)-1H-pirazol-5-amina

A una solución de 1-bencil-1H-pirazol-5-amina (6,3 g) en ácido acético (70 ml) se añadió 4-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]ciclohexanona (10 g) y la mezcla se agitó durante 30 min. Después de agitar, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (12,0 g), y la mezcla se agitó durante 18 h. El ácido acético se evaporó y se añadieron acetato de etilo y agua al residuo. La mezcla se neutralizó con hidrogenocarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como un sólido amorfo de color amarillo pálido (1,27 g, 9 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,01 - 0,06 (m, 6 H), 0,83 - 0,91 (m, 9 H), 1,14 - 1,96 (m, 8 H), 2,87 - 3,11 (m, 1 H), 3,52 - 3,91 (m, 1 H), 5,05 - 5,41 (m, 4 H), 7,02 - 7,33 (m, 6 H)

Ejemplo de referencia 514

N-(4-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]ciclohexil)-1H-pirazol-5-amina

A una suspensión de 1-bencil-N-(4-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]ciclohexil)-1H-pirazol-5-amina (1,3 g) e hidróxido de paladio (10 % en peso, 1,27 g) en etanol (6 ml) - ácido acético (0,6 ml) se añadió formiato de amonio (0,62 g) en porciones pequeñas a 80 °C. Después de agitar a 80 °C durante 2 h, la mezcla se dejó enfriar, se añadió acetato de etilo, y el material no soluble se retiró por filtración. Se añadió hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado al filtrado, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como un sólido amorfo de color amarillo pálido (0,68 g, 69 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,00 - 0,07 (m, 6 H), 0,81 - 0,91 (m, 9 H), 1,03 - 2,01 (m, 8 H), 3,00 - 3,24 (m, 1 H), 3,53 - 3,92 (m, 1 H), 4,68 - 5,14 (m, 1 H), 5,38 (s, 1 H), 7,26 (s a, 1 H), 11,34 (s a, 1 H)

Ejemplo de referencia 515

2-(5-[[7-butil-4-(trans-4-hidrox ciclohexil)-5-oxo-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]piridin-2-il)benzonitrilo

Una solución de N-(4-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]ciclohexil)-1H-pirazol-5-amina (0,67 g), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,067 ml) y 2-[[6-(2-cianofenil)piridin-3-il]metil]-3-oxoheptanoato de metilo (0,8 g) en dietilanilina (5 ml) se agitó a 180 °C durante 5 h. La mezcla se dejó enfriar, se añadieron acetato de etilo y agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se purificó en bruto por cromatografía en columna sobre gel de sílice. Este se disolvió en tetrahidrofurano (4 ml). Se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (2,5 ml), y la mezcla se agitó a 70 °C durante 2 h. La mezcla se dejó enfriar, se añadieron acetato de etilo y una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. Esta se disolvió en acetonitrilo (6 ml), se añadió 1,1,1-tris(acetiloxi)-1,1-dihidro-1,2-benzodioxol-3-(1H)-ona (1,0 g), y la mezcla se agitó durante 3 h. Acetato de etilo, agua y tiosulfato de sodio se añadieron a la mezcla de reacción, y la mezcla se agitó durante 30 min. Después de agitar, la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó. El residuo se disolvió en etanol (3 ml) - tetrahidrofurano (3 ml), y se añadió borohidruro de sodio (0,045 g) a 0 °C. Después de agitar a 0 °C durante 2 h, se añadieron acetato de etilo y, a continuación, solución acuosa saturada de cloruro de amonio. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como un sólido amorfo de color amarillo pálido (0,48 g, 44 %).

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,78 - 0,89 (m, 3 H), 1,26 - 1,70 (m, 8 H), 1,85 - 1,97 (m, 2 H), 2,25 - 2,46 (m, 2 H), 2,98 - 3,10 (m, 2 H), 3,46 - 3,65 (m, 1 H), 3,99 (s, 2 H), 4,51 - 4,81 (m, 2 H), 6,42 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 7,56 - 7,99 (m, 7 H), 8,65 (d, J = 0,9 Hz, 1 H)

Ejemplo de referencia 516

((trans-4-[7-butil-6-[[6-(2-cianofenil)piridin-3-il]metil]-5-oxopirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il]ciclohexil]oxi)acetato de etilo

A una solución de 2-(5-[[7-butil-4-(trans-4-hidrox ciclohexil)-5-oxo-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]piridin-2-il)benzonitrilo (0,48 g) y acetato de rodio (dímero, 0,044 g) en tolueno (5 ml) se añadió gota a gota diazoacetato de etilo (0,52 ml), y la mezcla se agitó durante 5 h. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como un sólido amorfo de color amarillo pálido (0,26 g, 47 %).

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,80 - 0,87 (m, 3 H), 1,21 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,30 - 1,73 (m, 8 H), 2,03 - 2,17 (m, 2 H), 2,29 - 2,47 (m, 2 H), 2,99 - 3,08 (m, 2 H), 3 : 41 - 3,54 (m, 1 H), 3,98 (s, 2 H), 4,08 - 4,17 (m, 4 H), 4,68 (s a, 1 H), 6,43 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 7,58 - 7,98 (m, 7 H), 8,65 (s, 1 H)

Ejemplo de referencia 517

2-[5-((7-butil-4-(trans-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)ciclohexil)-5-oxo-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]piridin-2-il]benzonitrilo

A una solución de ((trans-4-[7-butil-6-[[6-(2-cianofenil)piridin-3-il]metil]-5-oxopirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il]ciclohexil]oxi)acetato de etilo (0,26 g) en tetrahidrofurano (3 ml) se añadió gota a gota bromuro de metilmagnesio (solución de tetrahidrofurano 1 M, 1,4 ml) a 0 °C, y la mezcla se agitó durante 3 h. A la mezcla de reacción se añadieron acetato de etilo y, a continuación, solución acuosa saturada de cloruro de amonio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como un sólido amorfo de color amarillo pálido (0,16 g, 63 %).

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,84 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,07 (s, 6 H), 1,30 - 1,74 (m, 8 H), 2,04 - 2,46 (m, 4 H), 3,00 - 3,08 (m, 2 H), 3,19 (s, 2 H), 3,35 - 3,45 (m, 1 H), 3,99 (s, 2 H), 4,24 (s, 1 H), 4,66 (s a, 1 H), 6,43 (d, J = 1,9 Hz, 1 H), 7,57 - 7,98 (m, 7 H), 8,65 (s, 1 H)

Ejemplo de referencia 518

4'-[[4-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]-2'-fluorobifenil-2-carbonitrilo

Una solución de N-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il)-1H-pirazol-5-amina (2,2 g), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,30 ml) y 2-[(2'-ciano-2-fluorobifenil-4-il)metil]-3-oxohexanoato de etilo (6,4 g) en dietilanilina (10 ml) se agitó a 180 °C durante 2 h. La mezcla se dejó enfriar, se añadieron acetato de etilo y agua, y la mezcla se extrajo con

acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como un sólido amorfo de color amarillo pálido (4,3 g, 82 %).

5 RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,87 - 1,01 (m, 3 H), 1,46 - 1,84 (m, 8 H), 2,53 - 2,63 (m, 2 H), 2,94 - 3,04 (m, 2 H), 3,84 - 4,02 (m, 6 H), 4,82 (s a, 1 H), 6,24 (s, 1 H), 7,18 - 8,01 (m, 8 H)

Ejemplo de referencia 519

2'-fluoro-4'-[[4-(trans-4-hidroxyciclohexil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo

10 A una solución de 4'-[[4-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]-2'-fluorobifenil-2-carbonitrilo (4,3 g) en tetrahidrofurano (40 ml) se añadió ácido clorhídrico 3 M (40 ml), y la mezcla se agitó a 70 °C durante 2 h. La mezcla se dejó enfriar, y se diluyó con acetato de etilo, y la mezcla se neutralizó con solución acuosa de hidróxido de sodio 8 M. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se disolvió en etanol (15 ml) - tetrahidrofurano (15 ml). Se añadió al mismo borohidruro de sodio (0,25 g) a 0 °C. Después de agitar
15 durante 2 h, se añadieron acetato de etilo y una solución acuosa saturada de cloruro de amonio. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como un sólido amorfo de color amarillo pálido (3,0 g, 91 %).

20 RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,95 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,25 - 1,98 (m, 8 H), 2,29 - 2,46 (m, 2 H), 2,89 - 3,07 (m, 2 H), 3,48 - 3,65 (m, 1 H), 3,99 (s, 2 H), 4,50 - 4,84 (m, 2 H), 6,42 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 7,18 - 8,01 (m, 8 H)

Ejemplo de referencia 520

[(trans-4-{6-[(2'-ciano-2-fluorobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propilpirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclohexil)oxi]acetato de etilo

25 A una solución de 2'-fluoro-4'-[[4-(trans-4-hidroxyciclohexil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo (0,48 g) y acetato de rodio (dímero, 0,044 g) en tolueno (5 ml) se añadió gota a gota diazoacetato de etilo (0,52 ml) a 100 °C, y la mezcla se agitó durante 5 h. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como un sólido amorfo de color
30 amarillo pálido (0,33 g, 58 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,95 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,21 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,30 - 1,73 (m, 6 H), 2,03 - 2,46 (m, 4 H), 2,94 - 3,02 (m, 2 H), 3,40 - 3,56 (m, 1 H), 3,99 (s, 2 H), 4,07 - 4,17 (m, 4 H), 4,66 (s a, 1 H), 6,43 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 7,17 - 7,99 (m, 9 H)

Ejemplo de referencia 521

35 2'-fluoro-4'-([4-[trans-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo

40 A una solución de [(trans-4-{6-[(2'-ciano-2-fluorobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propilpirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclohexil)oxi]acetato de etilo (0,33 g) en tetrahidrofurano (3 ml) se añadió gota a gota bromuro de metilmagnesio (solución de tetrahidrofurano 1 M, 1,74 ml) a 0 °C, y la mezcla se agitó durante 3 h. A la mezcla de reacción se añadieron acetato de etilo y, a continuación, solución acuosa saturada de cloruro de amonio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como un sólido amorfo de color amarillo pálido (0,23 g, 72 %).

45 RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,94 (t, J = 7,4 Hz, 3 H), 1,07 (s, 6 H), 1,26 - 1,75 (m, 6 H), 2,03 - 2,45 (m, 4 H), 2,94 - 3,02 (m, 2 H), 3,19 (s, 2 H), 3,35 - 3,46 (m, 1 H), 3,99 (s, 2 H), 4,25 (s, 1 H), 4,68 (s a, 1 H), 6,43 (d, J = 1,9 Hz, 1 H), 7,17 - 7,99 (m, 8 H)

Ejemplo de referencia 522

4'-[[4-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]-2'-metilbifenil-2-carbonitrilo

50 Una solución de N-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il)-1H-pirazol-5-amina (0,59 g), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,080 ml) y 2'-[[2'-ciano-2-metilbifenil-4-il]metil]-3-oxohexanoato de etilo (1,5 g) en dietilanilina (3 ml) se agitó a 180 °C durante 2 h. La mezcla se dejó enfriar, se añadieron acetato de etilo y agua, y la mezcla se extrajo con

acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como un sólido amorfo de color amarillo pálido (1,0 g, 74 %).

5 RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,94 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,46 - 1,83 (m, 8 H), 2,08 (s, 3 H), 2,54 - 2,65 (m, 2 H), 2,92 - 3,05 (m, 2 H), 3,84 - 3,97 (m, 6 H), 4,81 (s a, 1 H), 6,23 (s, 1 H), 7,05 - 7,98 (m, 8 H)

Ejemplo de referencia 523

4'-[[4-(trans-4-hidrox ciclohexil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]-2'-metilbifenil-2-carbonitrilo

10 A una solución de 4'-[[4-(1,4-dioxaespiro[4.5]dec-8-il)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]-2'-metilbifenil-2-carbonitrilo (1,0 g) en tetrahidrofurano (10 ml) se añadió ácido clorhídrico 3 M (10 ml), y la mezcla se agitó a 60 °C durante 12 h. La mezcla se dejó enfriar, y se diluyó con acetato de etilo, y la mezcla se neutralizó con solución acuosa de hidróxido de sodio 1 M. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se disolvió en etanol (5 ml) - tetrahidrofurano (5 ml). Se añadió borohidruro de sodio (0,074 g) al mismo a 0 °C. Después de agitar
15 durante 2 h, se añadieron acetato de etilo y una solución acuosa saturada de cloruro de amonio. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como un sólido amorfo de color amarillo pálido (0,88 g, 94 %).

20 RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,94 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,26 - 1,69 (m, 6 H), 1,86 - 1,98 (m, 2 H), 2,08 (s, 3 H), 2,28 - 2,46 (m, 2 H), 2,92 - 3,02 (m, 2 H), 3,51 - 3,58 (m, 1 H), 3,93 (s, 2 H), 4,55 - 4,81 (m, 2 H), 6,41 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 7,03 - 8,02 (m, 8 H)

Ejemplo de referencia 524

4'-[1-[4-(1,4-dioxaespiro[4.5]dec-8-il)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]etil]bifenil-2-carbonitrilo

25 Una solución de N-(1,4-dioxaespiro[4.5]dec-8-il)-1H-pirazol-5-amina (0,59 g), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,080 ml) y 2-[1-(2'-cianobifenil-4-il)etil]-3-oxohexanoato de etilo (0,5 g) en dietilnilina (3 ml) se agitó a 180 °C durante 2 h. La mezcla se dejó enfriar, se añadieron acetato de etilo y agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como un sólido amorfo de color amarillo pálido (1,0 g, 74 %).

30 RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,92 (t, J = 7,4 Hz, 3 H), 1,30 - 1,82 (m, 12 H), 2,38 - 2,48 (m, 2 H), 2,88 - 3,11 (m, 2 H), 3,83 - 3,98 (m, 4 H), 4,47 - 4,99 (m, 2 H), 6,19 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 7,40 - 7,98 (m, 9 H)

Ejemplo de referencia 525

4'-[1-[4-(trans-4-hidrox ciclohexil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]etil]bifenil-2-carbonitrilo

35 A una solución de 4'-[1-[4-(1,4-dioxaespiro[4.5]dec-8-il)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]etil]bifenil-2-carbonitrilo (0,37 g) en tetrahidrofurano (4 ml) se añadió ácido clorhídrico 3 M (4 ml), y la mezcla se agitó a 60 °C durante 3 h. La mezcla se dejó enfriar, y se diluyó con acetato de etilo, y la mezcla se neutralizó con solución acuosa de hidróxido de sodio 1 M. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se disolvió en etanol (3 ml) - tetrahidrofurano (3 ml). Se añadió al mismo borohidruro de sodio (0,026 g) a 0 °C. Después de agitar
40 durante 2 h, se añadieron acetato de etilo y una solución acuosa saturada de cloruro de amonio. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como un sólido amorfo de color amarillo pálido (0,33 g, 99 %).

45 RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,91 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,23 - 1,96 (m, 11 H), 2,18 - 2,44 (m, 2 H), 2,85 - 3,11 (m, 2 H), 3,46 - 3,63 (m, 1 H), 4,46 - 4,77 (m, 3 H), 6,37 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 7,38 - 8,01 (m, 9 H)

Ejemplo de referencia 526

4'-[[4-(1,4-dioxaespiro[4.5]dec-8-il)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]-2'-nitrobifenil-2-carbonitrilo

50 Una solución de N-(1,4-dioxaespiro[4.5]dec-8-il)-1H-pirazol-5-amina (0,45 g), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,060 ml) y 2-[(2'-ciano-2-nitrobifenil-4-il)metil]-3-oxohexanoato de etilo (1,6 g) en dietilnilina (2 ml) se agitó a 180 °C durante 2 h. La mezcla se dejó enfriar, se añadieron acetato de etilo y agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro

y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como un sólido amorfo de color amarillo pálido (0,96 g, 87 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,96 (t, J = 7,4 Hz, 3 H), 1,48 - 1,85 (m, 8 H), 2,53 - 2,66 (m, 2 H), 2,97 - 3,08 (m, 2 H), 3,84 - 3,98 (m, 4 H), 4,10 (s, 2 H), 4,79 (s a, 1 H), 6,25 (s, 1 H), 7,41 - 8,14 (m, 8 H)

5 Ejemplo de referencia 527

4'-[[7-butil-4-(1,4-dioxaespiro[4.5]dec-8-il)-5-oxo-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]-2'-fluorobifenil-2-carbonitrilo

Una solución de N-(1,4-dioxaespiro[4.5]dec-8-il)-1H-pirazol-5-amina (2,2 g), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,30 ml) y 2-[(2'-ciano-2-fluorobifenil-4-il)metil]-3-oxoheptanoato de metilo (6,4 g) en dietilanol (10 ml) se agitó a 180 °C durante 2 h. La mezcla se dejó enfriar, se añadieron acetato de etilo y agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como un sólido amorfo de color amarillo pálido (4,7 g, 87 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,73 - 0,93 (m, 3 H), 1,28 - 1,85 (m, 10 H), 2,52 - 2,66 (m, 2 H), 2,93 - 3,06 (m, 2 H), 3,84 - 4,01 (m, 6 H), 4,81 (s a, 1 H), 6,24 (s, 1 H), 7,19 - 8,00 (m, 8 H)

15 Ejemplo de referencia 528

4'-[[7-butil-4-(trans-4-hidroxyciclohexil)-5-oxo-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]-2'-fluorobifenil-2-carbonitrilo

A una solución de 4'-[[7-butil-4-(1,4-dioxaespiro[4.5]dec-8-il)-5-oxo-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]-2'-fluorobifenil-2-carbonitrilo (4,7 g) en tetrahidrofurano (40 ml) se añadió ácido clorhídrico 3 M (40 ml), y la mezcla se agitó a 70 °C durante 2 h. La mezcla se dejó enfriar, y se diluyó con acetato de etilo, y la mezcla se neutralizó con solución acuosa de hidróxido de sodio 8 M. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se disolvió en etanol (20 ml) - tetrahidrofurano (20 ml). Se añadió al mismo borohidruro de sodio (0,26 g) a 0 °C. Después de agitar durante 1 h, se añadieron acetato de etilo y una solución acuosa saturada de cloruro de amonio. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como un sólido amorfo de color amarillo pálido (3,3 g, 98 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,79 - 0,88 (m, 3 H), 1,27 - 1,98 (m, 10 H), 2,27 - 2,46 (m, 2 H), 2,94 - 3,05 (m, 2 H), 3,49 - 3,65 (m, 1 H), 3,99 (s, 2 H), 4,55 - 4,80 (m, 2 H), 6,42 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 7,18 - 8,01 (m, 8 H)

30 Ejemplo de referencia 529

[(trans-4-{7-butil-6-[(2'-ciano-2-fluorobifenil-4-il)metil]-5-oxopirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclohexil)oxi]acetato de etilo

A una solución de 4'-[[7-butil-4-(trans-4-hidroxyciclohexil)-5-oxo-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]-2'-fluorobifenil-2-carbonitrilo (1,0 g) y acetato de rodio (dímero, 0,044 g) en tolueno (10 ml) se añadió gota a gota diazoacetato de etilo (0,83 ml) a 100 °C, y la mezcla se agitó durante 5 h. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como un sólido amorfo de color amarillo pálido (0,47 g, 42 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,84 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,17 - 1,24 (m, 3 H), 1,28 - 2,47 (m, 12 H), 2,94 - 3,05 (m, 2 H), 3,39 - 3,58 (m, 1 H), 3,94 - 4,16 (m, 4 H), 4,67 (s a, 1 H), 6,43 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 7,16 - 8,00 (m, 7 H)

40 Ejemplo de referencia 530

4'-([7-butil-4-[trans-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)ciclohexil]-5-oxo-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]-2'-fluorobifenil-2-carbonitrilo

A una solución de [(trans-4-{7-butil-6-[(2'-ciano-2-fluorobifenil-4-il)metil]-5-oxopirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclohexil)oxi]acetato de etilo (0,47 g) en tetrahidrofurano (4 ml) se añadió gota a gota bromuro de metilmagnesio (solución de tetrahidrofurano 1 M, 1,8 ml) a 0 °C, y la mezcla se agitó durante 2 h. A la mezcla de reacción se añadieron acetato de etilo y, a continuación, solución acuosa saturada de cloruro de amonio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como un sólido amorfo de color amarillo pálido (0,32 g, 66 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,84 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,07 (s, 6 H), 1,27 - 1,80 (m, 8 H), 2,02 - 2,46 (m, 4 H), 2,94 - 3,04 (m, 2 H), 3,35 - 3,46 (m, 1 H), 3,99 (s, 2 H), 4,25 (s, 1 H), 4,68 (s a, 1 H), 6,43 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 7,15 - 7,99 (m, 8 H)

Ejemplo de referencia 531

5 1-bencil-N-[4-(1-metiletoxi)fenil]-1H-pirazol-5-amina

Una suspensión de 1-bencil-1H-pirazol-5-amina (1,7 g), ácido 4-isopropilfenilbórico (2,0 g), acetato de cobre (1,8 g), piridina (4,0 ml) y tamices moleculares de 4 Å (4 g) en tetrahidrofurano (50 ml) se agitó durante 15 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, el material no soluble se retiró por filtración a través de celite, y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como un sólido amorfo de color amarillo pálido (0,80 g, 26 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,21 (d, J = 6,1 Hz, 6 H), 4,42 (spt, J = 6,1 Hz, 1 H), 5,23 (s, 2 H), 5,90 (d, J = 1,9 Hz, 1 H), 6,73 - 6,86 (m, 4 H), 7,05 - 7,41 (m, 6 H), 7,75 (s, 1 H)

Ejemplo de referencia 532

N-[4-(1-metiletoxi)fenil]-1H-pirazol-5-amina

15 A una suspensión de 1-bencil-N-[4-(1-metiletoxi)fenil]-1H-pirazol-5-amina (0,80 g) e hidróxido de paladio (10 % en peso, 0,80 g) en etanol (4,5 ml) - ácido acético (0,5 ml) se añadió formiato de amonio (0,49 g) a 80 °C. Después de agitar a 80 °C durante 2 h, la mezcla se dejó enfriar, se añadió acetato de etilo, y el material no soluble se retiró por filtración. Una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio se añadió al filtrado, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como un sólido amorfo de color amarillo pálido (0,37 g, 66 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,21 (d, J = 6,0 Hz, 6 H), 4,41 (spt, J = 6,0 Hz, 1 H), 5,74 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 6,70 - 6,81 (m, 2 H), 7,24 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 7,50 (s, 1 H), 8,06 (s, 1 H), 11,83 (s a, 1 H)

Ejemplo de referencia 533

25 4'-([4-[4-(1-metiletoxi)fenil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il]metil)bifenil-2-carbonitrilo

N-[4-(1-metiletoxi)fenil]-1H-pirazol-5-amina (0,37 g) y una solución de 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,051 ml) y 2-[(2'-ciano-bifenil-4-il)metil]-3-oxohexanoato de etilo (1,2 g) en dietilnilina (5 ml) se agitaron a 180 °C durante 1 h. La mezcla se dejó enfriar, se añadieron acetato de etilo y agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como un sólido amorfo de color amarillo pálido (0,76 g, 89 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,98 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,31 (d, J = 6,0 Hz, 6 H), 1,55 - 1,72 (m, 2 H), 2,99 - 3,10 (m, 2 H), 4,02 (s, 2 H), 4,69 (spt, J = 6,1 Hz, 1 H), 5,45 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 7,01 - 7,98 (m, 13 H)

Ejemplo de referencia 534

35 2'-ciano-3-metoxibifenil-4-carboxilato de metilo

Una suspensión de 4-bromo-2-metoxibenzoato de metilo (4,9 g), ácido (2-cianofenil)borónico (5,9 g), Pd(dppf) $_2$ Cl $_2$ (0,49 g) y una solución acuosa de carbonato de cesio 2 M (20 ml) en tetrahidrofurano (60 ml) se agitó en una atmósfera de argón a 70 °C durante 3 h. La mezcla se dejó enfriar, se añadieron acetato de etilo y agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como un sólido amorfo de color amarillo pálido (1,9 g, 35 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3,82 (s, 3 H), 3,90 (s, 3 H), 7,18 - 8,04 (m, 7 H)

Ejemplo de referencia 535

2-[(2'-ciano-3-metoxibifenil-4-il)metil]-3-oxohexanoato de etilo

45 A una solución de 2'-ciano-3-metoxibifenil-4-carboxilato de metilo (1,86 g) en tetrahidrofurano (40 ml) se añadió borohidruro de litio (0,67 g) a 0 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. A la mezcla de reacción se añadieron acetato de etilo y una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se disolvió en tolueno (30 ml), se añadió tribromuro de fósforo (0,33 ml), y la mezcla se agitó durante 3 h. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo

con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. Esta se disolvió en tetrahidrofurano (10 ml), la mezcla se añadió gota a gota a una solución de 3-oxohexanoato de etilo (1,7 g) e hidruro de sodio al 60 % (0,28 g) en tetrahidrofurano (15 ml) a 0 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. A la mezcla de reacción se añadieron acetato de etilo y una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como un sólido amorfo de color amarillo pálido (1,8 g, 89 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,79 (t, J = 7,4 Hz, 3 H), 1,11 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,39 - 1,52 (m, 2 H), 2,37 - 2,47 (m, 2 H), 2,97 - 3,15 (m, 2 H), 3,87 (s, 3 H), 3,97 - 4,10 (m, 3 H), 6,96 - 8,04 (m, 7 H)

Ejemplo de referencia 536

4'-[[4-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]-3'-metoxibifenil-2-carbonitrilo

Una solución de N-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il)-1H-pirazol-5-amina (0,53 g), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,071 ml) y 2-[(2'-ciano-3-metoxibifenil-4-il)metil]-3-oxohexanoato de etilo (1,81 g) en dietilnilina (3 ml) se agitó a 180 °C durante 2 h. La mezcla se dejó enfriar, se añadieron acetato de etilo y agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como un sólido amorfo de color amarillo pálido (1,1 g, 83 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,92 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,46 - 1,86 (m, 8 H), 2,55 - 2,68 (m, 2 H), 2,87 - 2,97 (m, 2 H), 3,84 - 3,98 (m, 9 H), 4,80 (s a, 1 H), 6,24 (s, 1 H), 6,96 - 8,00 (m, 8 H)

Ejemplo de referencia 537

4'-[[4-(trans-4-hidroxyciclohexil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]-3'-metoxibifenil-2-carbonitrilo

A una solución de 4'-[[4-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]-3'-metoxibifenil-2-carbonitrilo (1,1 g) en tetrahidrofurano (10 ml) se añadió ácido clorhídrico 3 M (10 ml), y la mezcla se agitó a 60 °C durante 5 h. La mezcla se dejó enfriar, y se diluyó con acetato de etilo, y la mezcla se neutralizó con solución acuosa de hidróxido de sodio 8 M. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se disolvió en etanol (10 ml) - tetrahidrofurano (10 ml). Se añadió al mismo borohidruro de sodio (0,075 g) a 0 °C. Después de agitar durante 2 h, se añadieron acetato de etilo y una solución acuosa saturada de cloruro de amonio. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como un sólido amorfo de color amarillo pálido (0,93 g, 95 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,92 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,27 - 1,68 (m, 6 H), 1,87 - 1,97 (m, 2 H), 2,25 - 2,47 (m, 2 H), 2,85 - 2,97 (m, 2 H), 3,48 - 3,63 (m, 1 H), 3,87 (s, 2 H), 3,92 (s, 3 H), 4,49 - 4,84 (m, 2 H), 6,41 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 6,89 - 8,07 (m, 8 H)

Ejemplo de referencia 538

[(trans-4-{6-[(2'-ciano-3-metoxibifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propilpirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclohexil)oxi]acetato de etilo

A una solución de 4'-[[4-(trans-4-hidroxyciclohexil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]-3'-metoxibifenil-2-carbonitrilo (0,93 g) y acetato de rodio (dímero, 0,020 g) en cloruro de metileno (10 ml) se añadió gota a gota diazoacetato de etilo (0,86 ml), y la mezcla se agitó durante 3 h. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como un sólido amorfo de color amarillo pálido (0,52 g, 47 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,92 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,17 - 1,25 (m, 3 H), 1,29 - 1,73 (m, 6 H), 2,04 - 2,16 (m, 2 H), 2,30 - 2,46 (m, 2 H), 2,86 - 2,95 (m, 2 H), 3,40 - 3,54 (m, 1 H), 3,86 (s, 2 H), 3,92 (s, 3 H), 4,07 - 4,18 (m, 4 H), 4,64 (s a, 1 H), 6,42 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 6,93 - 8,07 (m, 8 H)

Ejemplo de referencia 539

4'-[4-{[trans-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}-3'-metoxibifenil-2-carbonitrilo

- 5 A una solución de [(trans-4-{6-[(2'-ciano-3-metoxibifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propilpirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclohexil)oxi]acetato de etilo (0,51 g) en tetrahidrofurano (5 ml) se añadió gota a gota bromuro de metilmagnesio (solución de tetrahidrofurano 1 M, 3,5 ml) a 0 °C, y la mezcla se agitó durante 3 h. A la mezcla de reacción se añadieron acetato de etilo y, a continuación, solución acuosa saturada de cloruro de amonio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como un sólido amorfo de color amarillo pálido (0,44 g, 87 %).

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,92 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,07 (s, 6 H), 1,22 - 1,77 (m, 6 H), 2,02 - 2,16 (m, 2 H), 2,30 - 2,46 (m, 2 H), 2,83 - 2,97 (m, 2 H), 3,19 (s, 2 H), 3,34 - 3,45 (m, 1 H), 3,87 (s, 2 H), 3,92 (s, 3 H), 4,24 (s, 1 H), 4,66 (s a, 1 H), 6,42 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 6,99 - 7,97 (m, 8 H)

Ejemplo de referencia 540

- 15 2'-ciano-2-metoxibifenil-4-carboxilato de etilo

- 20 Una suspensión de 3-metoxi-4-[(trifluorometil)sulfonyl]benzoato de etilo (7,0 g), ácido (2-cianofenil)borónico (5,9 g), Pd(dppf)₂Cl₂ (0,50 g) y una solución acuosa de carbonato de cesio 2 M (20 ml) en tetrahidrofurano (60 ml) se agitó en una atmósfera de argón a 70 °C durante 3 h. La mezcla se dejó enfriar, se añadieron acetato de etilo y agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como un sólido amorfo de color amarillo pálido (0,28 g, 5 %).

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,35 (t, J = 7,0 Hz, 3 H), 3,84 (s, 3 H), 4,37 (c, J = 7,2 Hz, 2 H), 7,40 - 7,97 (m, 7 H)

Ejemplo de referencia 541

- 25 2-[(2'-ciano-2-metoxibifenil-4-il)metil]-3-oxohexanoato de etilo

- 30 A una solución de 2'-ciano-2-metoxibifenil-4-carboxilato de etilo (0,28 g) en tetrahidrofurano (10 ml) se añadió borohidruro de litio (0,22 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. A la mezcla de reacción se añadieron acetato de etilo y una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se disolvió en tolueno (5 ml), se añadió tribromuro de fósforo (0,050 ml), y la mezcla se agitó durante 1 h. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. Esta se disolvió en tetrahidrofurano (2 ml), la mezcla se añadió gota a gota a una solución de 3-oxohexanoato de etilo (0,25 g) e hidruro de sodio al 60 % (0,047 g) en tetrahidrofurano (2 ml) a 0 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. A la mezcla de reacción se añadieron acetato de etilo y una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como un sólido amorfo de color amarillo pálido (0,26 g, 85 %).

- 40 RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,79 (t, J = 7,4 Hz, 3 H), 1,12 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,38 - 1,53 (m, 2 H), 2,38 - 2,62 (m, 2 H), 3,01 - 3,19 (m, 2 H), 3,75 (s, 3 H), 3,98 - 4,19 (m, 3 H), 6,85 - 7,88 (m, 7 H)

Ejemplo de referencia 542

4'-[[4-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]-2'-metoxibifenil-2-carbonitrilo

- 45 Una solución de N-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il)-1H-pirazol-5-amina (0,30 g), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,017 ml) y 2-[(2'-ciano-2-metoxibifenil-4-il)metil]-3-oxohexanoato de etilo (0,26 g) en dietilnilina (2 ml) se agitó a 180 °C durante 2 h. La mezcla se dejó enfriar, se añadieron acetato de etilo y agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como un sólido amorfo de color amarillo pálido (0,25 g, 70 %).

50 RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,91 - 0,99 (m, 3 H), 1,48 - 1,83 (m, 8 H), 2,53 - 2,67 (m, 2 H), 2,95 - 3,05 (m, 2 H), 3,73 (s, 3 H), 3,85 - 4,00 (m, 6 H), 4,80 (s a, 1 H), 6,24 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 6,84 - 7,90 (m, 8 H)

Ejemplo de referencia 543

[(trans-4-{6-[(2'-ciano-2-metoxibifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propilpirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclohexil)oxi]acetato de etilo

- 5 A una solución de 4'-[[4-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]-2'-metoxibifenil-2-carbonitrilo (0,25 g) en tetrahidrofurano (3 ml) se añadió ácido clorhídrico 3 M (3 ml), y la mezcla se agitó a 60 °C durante 12 h. La mezcla se dejó enfriar, y se diluyó con acetato de etilo, y la mezcla se neutralizó con solución acuosa de hidróxido de sodio 1 M. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se disolvió en etanol (3 ml) - tetrahidrofurano (3 ml). Se añadió al mismo borohidruro de sodio (0,019 g) a 0 °C. Después de agitar durante 1 h, se añadieron acetato de etilo y una solución acuosa saturada de cloruro de amonio. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se disolvió en cloruro de metileno (2 ml), acetato de rodio (dímero, 0,020 g) y, a continuación, diazoacetato de etilo (0,86 ml) se añadieron gota a gota, y la mezcla se agitó durante 3 h. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como un sólido amorfo de color amarillo pálido (0,13 g, 53 %).

- 20 RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,95 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,18 - 1,25 (m, 3 H), 1,29 - 1,80 (m, 6 H), 2,03 - 2,45 (m, 4 H), 2,93 - 3,04 (m, 2 H), 3,40 - 3,55 (m, 1 H), 3,73 (s, 3 H), 3,97 (s, 2 H), 4,08 - 4,19 (m, 5 H), 4,63 (s a, 1 H), 6,42 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 6,81 - 7,91 (m, 8 H)

Ejemplo de referencia 544

4'-{[4-{trans-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil]-2'-metoxibifenil-2-carbonitrilo

- 25 A una solución de [(trans-4-{6-[(2'-ciano-2-metoxibifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propilpirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclohexil)oxi]acetato de etilo (0,13 g) en tetrahidrofurano, (1,5 ml) se añadió gota a gota bromuro de metilmagnesio (solución de tetrahidrofurano 1 M, 0,88 ml) a 0 °C, y la mezcla se agitó durante 3 h. A la mezcla de reacción se añadieron acetato de etilo y, a continuación, solución acuosa saturada de cloruro de amonio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como un sólido amorfo de color amarillo pálido (0,085 g, 68 %).

- 30 RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,95 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,07 (s, 6 H), 1,27 - 1,77 (m, 6 H), 2,03 - 2,15 (m, 2 H), 2,31 - 2,47 (m, 2 H), 2,94 - 3,04 (m, 2 H), 3,20 (s, 2 H), 3,34 - 3,46 (m, 1 H), 3,73 (s, 3 H), 3,97 (s, 2 H), 4,22 (s a, 1 H), 4,65 (s a, 1 H), 6,42 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 6,80 - 7,93 (m, 8 H)

Ejemplo de referencia 545

- 35 1-bencil-N-(4-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-1H-pirazol-5-amina

- 40 Una suspensión de 1-bencil-1H-pirazol-5-amina (5,0 g), ácido (4-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)borónico (15 g), acetato de cobre (11 g), piridina (12 ml) y tamices moleculares de 4 Å (10 g) en tetrahidrofurano (150 ml) se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, el material no soluble se retiró por filtración a través de celite, y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como un sólido amorfo de color amarillo pálido (4,9 g, 45 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,14 (s, 6 H), 0,93 (s, 9 H), 5,23 (s, 2 H), 5,91 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 6,62 - 6,84 (m, 4 H), 7,04 - 7,41 (m, 6 H), 7,76 (s, 1 H)

Ejemplo de referencia 546

N-(4-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-1H-pirazol-5-amina

- 45 A una suspensión de 1-bencil-N-(4-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-1H-pirazol-5-amina (4,9 g) e hidróxido de paladio (10 % en peso, 5,0 g) en etanol (22,5 ml) ácido acético (2,5 ml) se añadió formiato de amonio (2,4 g) a 80 °C. Después de agitar a 80 °C durante 3 h, la mezcla se dejó enfriar, se añadió acetato de etilo, y el material no soluble se retiró por filtración. Una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio se añadió al filtrado, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como un sólido amorfo de color amarillo pálido (2,8 g, 74 %).

- 50 RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,14 (s, 6 H), 0,94 (s, 9 H), 5,74 (s, 1 H), 6,67 (d, J = 9 : 1 Hz, 2 H), 7,21 (d, J = 8,3 Hz, 2 H), 7,50 (s, 1 H), 8,07 (s, 1 H), 11,83 (s, 1 H)

Ejemplo de referencia 547

4'-[4-(4-hidroxifenil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo

Una solución de N-(4-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-1H-pirazol-5-amina (2,8 g), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,30 ml) y 2-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-3-oxohexanoato de etilo (7,0 g) en dietilanol (15 ml) se agitó a 180 °C durante 8 h. La mezcla se dejó enfriar, se añadieron tetrahidrofurano (5 ml) y fluoruro de tetrabutilamonio (solución de tetrahidrofurano 1,0 M, 5 ml), y la mezcla se agitó durante 1 h. A la mezcla de reacción se añadieron acetato de etilo y una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como un sólido amorfo de color amarillo pálido (3,5 g, 79 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,98 (t, J = 7,4 Hz, 3 H), 1,54 - 1,71 (m, 2 H), 2,99 - 3,09 (m, 2 H), 4,02 (s, 2 H), 5,43 (d, J = 1,9 Hz, 1 H), 6,86 - 7,96 (m, 13 H), 9,82 (s, 1 H)

Ejemplo de referencia 548

(4-{6-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propilpirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}fenoxi)acetato de etilo

A una solución de 4'-[4-(4-hidroxifenil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo (0,92 g) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se añadieron bromoacetato de etilo (0,66 ml) y carbonato de cesio (1,3 g) y la mezcla se agitó a 70 °C durante 15 h. La mezcla se dejó enfriar, se añadieron acetato de etilo y agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como un sólido amorfo de color amarillo pálido (0,82 g, 75 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,98 (t, J = 7,4 Hz, 3 H), 1,23 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,56 - 1,70 (m, 2 H), 2,99 - 3,10 (m, 2 H), 4,02 (s, 2 H), 4,19 (c, J = 7,1 Hz, 2 H), 4,87 (s, 2 H), 5,42 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 7,05 - 7,97 (m, 13 H)

Ejemplo de referencia 549

4'-[4-(4-{[1R,2S]-2-hidroxi-1-metilpropil}oxi)fenil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo

A una solución de (4-{6-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propilpirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}fenoxi)acetato de etilo (0,30 g) en tetrahidrofurano (3 ml) se añadió gota a gota bromuro de metilmagnesio (solución de tetrahidrofurano 1 M, 2,2 ml) a 0 °C, y la mezcla se agitó durante 3 h. A la mezcla de reacción se añadieron acetato de etilo y, a continuación, solución acuosa saturada de cloruro de amonio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como un sólido amorfo de color amarillo pálido (0,25 g, 85 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,98 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,23 (s, 6 H), 1,53 - 1,72 (m, 2 H), 3,00 - 3,09 (m, 2 H), 3,78 (s, 2 H), 4,02 (s, 2 H), 5,44 (d, J = 1,9 Hz, 1 H), 7,05 - 7,97 (m, 13 H)

Ejemplo de referencia 550

4'-[4-(4-{[(1R,2S)-2-hidroxi-1-metilpropil]oxi}fenil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo

A una solución de 4'-[4-(4-hidroxifenil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo (0,92 g) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se añadieron trans-2,3-epoxibutano (1,8 ml) y, a continuación, carbonato de cesio (2,0 g), y la mezcla se agitó a 100 °C durante 15 h. La mezcla se dejó enfriar, a la mezcla de reacción se añadieron acetato de etilo y, a continuación, solución acuosa saturada de cloruro de amonio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como un sólido amorfo de color amarillo pálido (0,57 g, 54 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,98 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,11 (d, J = 6,4 Hz, 3 H), 1,21 (d, J = 6,4 Hz, 3 H), 1,56 - 1,72 (m, 2 H), 3,00 - 3,09 (m, 2 H), 3,73 - 3,86 (m, 1 H), 4,02 (s, 2 H), 4,28 - 4,42 (m, 1 H), 4,82 (d, J = 4,9 Hz, 1 H), 5,46 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 7,05 - 7,97 (m, 13 H)

Ejemplo de referencia 551

2-(4-{6-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propilpirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}fenoxi)-N-metoxi-N-metilacetamida

A una solución de (4-{6-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propilpirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}fenoxi)acetato de etilo (0,51 g) en tetrahidrofurano (5 ml) se añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 M (5 ml) y la mezcla

se agitó a 60 °C durante 1 h. La mezcla se dejó enfriar, y se neutralizó con ácido clorhídrico 1 M, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se disolvió en acetonitrilo (30 ml), se añadieron clorhidrato de metoximetilamina (0,27 g), 4-dimetilaminopiridina (0,034 g), diisopropilamina (0,81 ml), 1-hidroxibenzotriazol (0,16 g) y clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (0,36 g) y la mezcla se agitó durante 15 h. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como un sólido amorfo de color amarillo pálido (0,44 g, 84 %).

- 10 RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,98 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,55 - 1,70 (m, 2 H), 3,00 - 3,09 (m, 2 H), 3,15 (s, 3 H), 3,77 (s, 3 H), 4,02 (s, 2 H), 4,99 (s, 2 H), 5,43 (d, J = 1,1 Hz, 1 H), 6,97 - 8,07 (m, 13 H)

Ejemplo de referencia 552

4'-({4-[4-(2-hidroxipropoxi)fenil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

- 15 A una solución de 2-(4-[6-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propilpirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il]fenoxi)-N-metoxi-N-metilacetamida (0,44 g) en tetrahidrofurano (4 ml) se añadió gota a gota bromuro de metilmagnesio (solución de tetrahidrofurano 1 M, 1,6 ml) a 0 °C, y la mezcla se agitó durante 1 h. Se añadieron acetato de etilo y, a continuación, solución acuosa saturada de cloruro de amonio. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se disolvió en etanol (4 ml), y se añadió borohidruro de sodio (0,030 g) a 0 °C. Después de agitar a 0 °C durante 30 min, se añadieron acetato de etilo y, a continuación, solución acuosa saturada de cloruro de amonio. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como un sólido amorfo de color amarillo pálido (0,30 g, 73 %).

- 25 RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,98 (t, J = 7,4 Hz, 3 H), 1,17 (d, J = 6,1 Hz, 3 H), 1,56 - 1,71 (m, 2 H), 2,99 - 3,10 (m, 2 H), 3,82 - 4,04 (m, 5 H), 4,90 (d, J = 1,9 Hz, 1 H), 5,44 (d, J = 1,9 Hz, 1 H), 7,04 - 7,97 (m, 13 H)

Ejemplo de referencia 553

2-[5-(hidroximetil)tiofen-2-il]benzonitrilo

- 30 Una mezcla de 5-bromotiofeno-2-carboxialdehído (5,00 g), ácido 2-cianofenilbórico (3,95 g), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II), producto de adición de diclorometano (0,22 g), bromuro de tetrabutilamonio (0,26 g), solución acuosa de carbonato de sodio 2 M (20 ml) y tolueno (200 ml) se calentó a reflujo en una atmósfera de argón durante una noche. La mezcla de reacción se concentró, y el residuo se disolvió en acetato de etilo. La solución de acetato de etilo obtenida se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. A una mezcla del residuo obtenido, metanol (20 ml) e hidrofurano (20 ml) se añadió de manera gradual borohidruro de sodio (0,50 g) a 0 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. La mezcla de reacción se vertió en a solución acuosa saturada de hidrogenosulfato de potasio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como un sólido de color amarillo pálido (2,60 g, 46 %).

- 40 RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,89 (t, J = 6,0, 1 H), 4,88 (d, J = 6,0, 2 H), 7,04 - 7,07 (m, 1 H), 7,33 - 7,43 (m, 1 H), 7,48 - 7,52 (m, 1 H), 7,56 - 7,62 (m, 2 H), 7,70 - 7,75 (m, 1 H)

Ejemplo de referencia 554

2-[5-(bromometil)tiofen-2-il]benzonitrilo

- 45 A una solución (50 ml) de 2-[5-(hidroximetil)tiofen-2-il]benzonitrilo (2,60 g) en tolueno se añadió tribromuro de fosfina (2,60 g) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se concentró, y el residuo se disolvió en acetato de etilo. La solución de acetato de etilo obtenida se lavó con hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (3,20 g, 95 %).

- 50 RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 4,75 (s, 2 H), 7,14 - 7,17 (m, 1 H), 7,36 - 7,43 (m, 1 H), 7,45 - 7,49 (m, 1 H), 7,57 - 7,62 (m, 2 H), 7,71 - 7,76 (m, 1 H)

Ejemplo de referencia 555

2-[[5-(2-cianofenil)tiofen-2-il]metil]-3-oxohexanoato de etilo

5 A una mezcla de hidruro de sodio en aceite al 60 % (0,71 g) y tetrahidrofurano (20 ml) se añadió gota a gota una mezcla de 3-oxohexanoato de etilo (3,65 g) en tetrahidrofurano (10 ml) a 0 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. A continuación, se añadió 2-[5-(bromometil)tiofen-2-il]benzonitrilo (3,20 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se vertió en ácido clorhídrico 1 M (50 ml), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (3,30 g, 81 %).

10 RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0,89 (t, J = 6,6, 3 H), 1,26 (t, J = 7,2, 3 H), 1,54 - 1,70 (m, 2 H), 2,38 - 2,70 (m, 2 H), 3,31 - 3,48 (m, 2 H), 3,85 (t, J = 7,5, 1 H), 4,14 - 4,28 (m, 2 H), 6,85 (d, J = 3,6, 1 H), 7,32 - 7,39 (m, 1 H), 7,43 (d, J = 3,6, 1 H), 7,52 - 7,60 (m, 2 H), 7,68 - 7,74 (m, 1 H)

Ejemplo de referencia 556

15 2-(5-[[4-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]tiofen-2-il]benzonitrilo

20 Una mezcla de N-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il)-4H-1,2,4-triazol-3-amina (1,10 g), 2-[[5-(2-cianofenil)tiofen-2-il]metil]-3-oxohexanoato de etilo (3,30 g), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,15 ml) y N,N-dietilanilina (20 ml) se agitó a 180 °C durante una noche. La mezcla se dejó enfriar y se vertió en ácido clorhídrico 1 M (50 ml), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como un aceite de color amarillo pálido (0,85 g, 34 %).

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,11 (t, J = 7,2, 3 H), 1,70 - 2,00 (m, 8 H), 2,88 - 3,14 (m, 4 H), 3,94 - 4,10 (m, 4 H), 4,13 (s, 2 H), 5,06 - 5,22 (m, 1 H), 6,95 (d, J = 3,6, 1 H), 7,28 - 7,38 (m, 1 H), 7,46 (d, J = 3,6, 1 H), 7,52 - 7,57 (m, 2 H), 7,67 - 7,72 (m, 1 H), 7,95 (s, 1 H)

Ejemplo de referencia 557

2-[[6-(2-cianofenil)piridin-3-il]metil]-3-oxohexanoato de etilo

30 A una mezcla de hidruro de sodio en aceite al 60 % (1,64 g) y tetrahidrofurano (30 ml) se añadió gota a gota una mezcla de 3-oxohexanoato de etilo (8,10 g) en tetrahidrofurano (20 ml) a 0 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. A continuación, se añadieron 2-[5-(clorometil)piridin-2-il]benzonitrilo (2,25 g) y yoduro de tetrabutilamonio (1,25 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se vertió en ácido clorhídrico 1 M (50 ml), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (2,20 g, 62 %).

35 RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0,87 (t, J = 7,2, 3 H), 1,23 (t, J = 7,2, 3 H), 1,52 - 1,70 (m, 2 H), 2,36 - 2,68 (m, 2 H), 3,15 - 3,30 (m, 2 H), 3,81 (t, J = 7,5, 1 H), 4,10 - 4,24 (m, 2 H), 7,44 - 7,52 (m, 1 H), 7,62 - 7,72 (m, 3 H), 7,76 - 7,86 (m, 2 H), 8,57 - 8,64 (m, 1 H)

Ejemplo de referencia 558

1-bencil-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-amina

40 A una solución de 1-bencil-1H-pirazol-5-amina (2,09 g) en ácido acético (20 ml) se añadió tetrahidro-4H-piran-4-ona (1,25 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Después de agitar, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (3,90 g) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante una noche. El ácido acético se evaporó a presión reducida y se añadieron acetato de etilo y agua al residuo. La mezcla se neutralizó con hidrogenocarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como un aceite de color amarillo pálido (3,00 g, 97 %).

50 RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,34 - 1,40 (m, 2 H), 1,84 - 1,94 (m, 2 H), 3,34 - 3,46 (m, 2 H), 3,78 - 3,92 (m, 3 H), 5,19 (s, 2 H), 5,52 (d, J = 2,1, 1 H), 7,09 - 7,16 (m, 2 H), 7,25 - 7,36 (m, 4 H)

Ejemplo de referencia 559

N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-amina

5 Una mezcla de 1-bencil-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-amina (3,00 g), paladio sobre carbono (10 % en peso, 2,33 g) y etanol (100 ml) se agitó en una atmósfera de hidrógeno a 50 °C y 5 atm durante 9 h. El material no soluble se retiró por filtración, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (1,70 g, 87 %).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,42 - 1,56 (m, 2 H), 2,01 - 2,10 (m, 2 H), 3,42 - 3,64 (m, 4 H), 3,74 - 4,03 (m, 2 H), 6,64 (d, J = 2,4, 1 H), 7,34 (d, J = 2,4, 1 H), 9,10 (s a, 1 H)

Ejemplo de referencia 560

4'-[[5-oxo-7-propil-4-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo

10 Una mezcla de N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-amina (1,00 g), 2-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-3-oxohexanoato de etilo (4,20 g), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,9 ml) y N,N-diétanilina (10 ml) se agitó a 180 °C durante una noche, se dejó enfriar, y se vertió en ácido clorhídrico 1 M (50 ml), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (2,39 g, 88 %).

15 RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,06 (t, J = 6,9, 3 H), 1,63 - 1,82 (m, 4 H), 2,52 - 2,68 (m, 2 H), 3,04 - 3,12 (m, 2 H), 3,48 - 3,62 (m, 2 H), 4,02 (s, 2 H), 4,08 - 4,16 (m, 2 H), 5,33 (s a, 1 H), 6,13 (d, J = 2,1, 1 H), 7,35 - 7,52 (m, 6 H), 7,57 - 7,65 (m, 1 H), 7,71 - 7,76 (m, 2 H)

Ejemplo de referencia 561

2-[[6-(2-cianofenil)piridin-3-il]metil]-3-oxoheptanoato de metilo

25 A una mezcla de hidruro de sodio en aceite al 60 % (3,27 g) y tetrahydrofurano (50 ml) se añadió gota a gota una mezcla de 3-oxoheptanoato de metilo (16,18 g) en tetrahydrofurano (50 ml) a 0 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. A continuación, se añadieron 2-[5-(clorometil)piridin-2-il]benzonitrilo (4,45 g) y yoduro de tetrabutilamonio (2,27 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se vertió en ácido clorhídrico 1 M (70 ml), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (0,88 g, 12 %).

30 RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 0,87 (t, J = 7,2, 3 H), 1,18 - 1,32 (m, 2 H), 1,48 - 1,62 (m, 2 H), 2,34 - 2,68 (m, 2 H), 3,15 - 3,30 (m, 2 H), 3,72 (s, 3 H), 3,84 (t, J = 7,5, 1 H), 7,44 - 7,53 (m, 1 H), 7,62 - 7,72 (m, 3 H), 7,76 - 7,86 (m, 2 H), 8,57 - 8,63 (m, 1 H)

Ejemplo de referencia 562

4'-(hidroximetil)-2'-metilbifenil-2-carbonitrilo

35 Una mezcla de alcohol 4-bromo-3-metilbencílico (15,16 g), ácido 2-cianofenilbórico (14,80 g), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II), producto de adición de diclorometano (3,08 g), bromuro de tetrabutilamonio (1,22 g), solución acuosa de carbonato de sodio 2 M (75 ml) y tolueno (300 ml) se calentó a reflujo en una atmósfera de argón durante 30 h. La mezcla de reacción se concentró, y el residuo se disolvió en acetato de etilo. La solución de acetato de etilo obtenida se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como un aceite de color amarillo pálido (4,12 g, 24 %).

40 RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 2,20 (s, 3 H), 4,73 (d, J = 5,1, 2 H), 7,15 - 7,50 (m, 5 H), 7,57 - 7,67 (m, 1 H), 7,70 - 7,78 (m, 1 H)

Ejemplo de referencia 563

2-[(2'-ciano-2-metilbifenil-4-il)metil]-3-oxohexanoato de etilo

50 A una solución (15 ml) de 4'-(hidroximetil)-2'-metilbifenil-2-carbonitrilo (4,12 g) en tolueno se añadió tribromuro de fosfina (6,00 g) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se concentró, y el residuo se disolvió en acetato de etilo. La solución de acetato de etilo obtenida se lavó con hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como un aceite de color amarillo pálido (5,08 g, 96 %). A

una mezcla de hidruro de sodio en aceite al 60 % (1,10 g) y tetrahidrofurano (20 ml) se añadió gota a gota una mezcla de 3-oxohexanoato de etilo (5,62 g) en tetrahidrofurano (20 ml) a 0 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. A continuación, se añadió 4'-(bromometil)-2'-metilbifenil-2-carbonitrilo (5,08 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se vertió en ácido clorhídrico 1 M (50 ml), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (4,53 g, 70 %).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 0,86 (t, J = 7,5, 3 H), 1,23 (t, J = 7,2, 3 H), 1,50 - 1,66 (m, 2 H), 2,15 (s, 3 H), 2,30 - 2,64 (m, 2 H), 3,10 - 3,26 (m, 2 H), 3,82 (t, J = 7,5, 1 H), 4,16 (c, J = 7,2, 2 H), 7,04 - 7,16 (m, 3 H), 7,28 - 7,36 (m, 1 H), 7,38 - 7,48 (m, 1 H), 7,57 - 7,65 (m, 1 H), 7,68 - 7,76 (m, 1 H)

Ejemplo de referencia 564

4'-formil-2'-nitrobifenil-2-carbonitrilo

Una mezcla de 4-bromo-3-nitrobenzaldehído (10,0 g), ácido 2-cianofenilbórico (8,25 g), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II), producto de adición de diclorometano (3,45 g), bromuro de tetrabutilamonio (1,36 g), solución acuosa de carbonato de sodio 2 M (40 ml) y tolueno (400 ml) se calentó a reflujo en una atmósfera de argón durante 3 días. La mezcla de reacción se concentró, y el residuo se disolvió en acetato de etilo. La solución de acetato de etilo obtenida se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como un sólido de color amarillo pálido (5,15 g, 40 %).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,34 - 7,42 (m, 1 H), 7,54 - 7,85 (m, 4 H), 8,21 - 8,26 (m, 1 H), 8,64 (d, J = 1,5, 1 H), 10,16 (s, 1 H)

Ejemplo de referencia 565

4'-(hidroximetil)-2'-nitrobifenil-2-carbonitrilo

A una mezcla de 4'-formil-2'-nitrobifenil-2-carbonitrilo (5,15 g), metanol (30 ml) e hidrofurano (30 ml) se añadió de manera gradual borohidruro de sodio (0,40 g) a 0 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se vertió en ácido clorhídrico 1 M (20 ml), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como un aceite de color amarillo pálido (3,62 g, 70 %).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 4,87 (s, 2 H), 7,32 - 7,83 (m, 6 H), 8,12 - 8,20 (m, 1 H)

Ejemplo de referencia 566

2-[(2'-ciano-2-nitrobifenil-4-il)metil]-3-oxohexanoato de etilo

A una solución (15 ml) de 4'-(hidroximetil)-2'-nitrobifenil-2-carbonitrilo (3,62 g) en tolueno se añadió tribromuro de fosfina (4,63 g) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se concentró, y el residuo se disolvió en acetato de etilo. La solución de acetato de etilo obtenida se lavó con hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar 4'-(bromometil)-2'-nitrobifenil-2-carbonitrilo como un aceite de color amarillo pálido.

A una mezcla de hidruro de sodio en aceite al 60 % (0,85 g) y tetrahidrofurano (20 ml) se añadió gota a gota una mezcla de 3-oxohexanoato de etilo (4,50 g) en tetrahidrofurano (10 ml) a 0 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. A continuación, se añadió el 9'-(bromometil)-2'-nitrobifenil-2-carbonitrilo que se ha mencionado en lo que antecede, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se vertió en ácido clorhídrico 1 M (30 ml), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (4,60 g, 82 %).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 0,89 (t, J = 7,5, 3 H), 1,25 (t, J = 7,2, 3 H), 1,52 - 1,70 (m, 2 H), 2,36 - 2,68 (m, 2 H), 3,22 - 3,40 (m, 2 H), 3,85 (t, J = 6,9, 1 H), 4,19 (c, J = 7,2, 2 H), 7,28 - 7,38 (m, 2 H), 7,46 - 7,68 (m, 3 H), 7,72 - 7,80 (m, 1 H), 7,94 - 8,02 (m, 1 H)

Ejemplo de referencia 567

4'-[4-(4-hidroxifenil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo

Una mezcla de 4'-[(5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo (6,00 g), ácido 4-isopropoxifenilbórico (5,85 g), acetato de cobre (II) (5,90 g), piridina (18 ml), trietilamina (9 ml), tamices moleculares de 4 A (18,0 g) y tetrahidrofurano (100 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 día. Se añadió acetato de etilo (100 ml) a la mezcla de reacción, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, y el material no soluble se retiró por filtración. El filtrado se concentró, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar 4'-[4-(4-(1-metiletoxi)fenil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo en forma de un sólido incoloro (6,53 g, 80 %). Una mezcla de 4'-[4-(4-(1-metiletoxi)fenil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo (6,53 g) y una solución de ácido bromhídrico - ácido acético al 25 % (10 ml) se agitó a la temperatura de reflujo durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró, y el residuo se disolvió en acetato de etilo. La solución de acetato de etilo obtenida se lavó con hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (4,38 g, 73 %).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,12 (t, J = 7,2, 3 H), 1,73 - 1,88 (m, 2 H), 3,08 - 3,18 (m, 2 H), 4,07 (s, 2 H), 6,69 - 6,77 (m, 2 H), 7,08 - 7,16 (m, 2 H), 7,37 - 7,52 (m, 5 H), 7,57 - 7,66 (m, 2 H), 7,71 - 7,76 (m, 1 H), 7,93 (s, 1 H)

Ejemplo de referencia 568

2-(4-{6-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il]fenoxi)-2-metilpropanoato de metilo

Una mezcla de 4'-[4-(4-hidroxifenil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo (3,70 g), 2-bromo-2-metilpropanoato de metilo (7,30 g), carbonato de cesio (13,07 g) y N,N-dimetilformamida (20 ml) se agitó a 80 °C durante una noche. La mezcla de reacción se vertió en ácido clorhídrico 1 M (40 ml), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (4,50 g, cuantitativo).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,11 (t, J = 7,5, 3 H), 1,64 (s, 6 H), 1,73 - 1,88 (m, 2 H), 3,08 - 3,18 (m, 2 H), 3,76 (s, 3 H), 4,05 (s, 2 H), 6,89 - 6,97 (m, 2 H), 7,25 - 7,33 (m, 2 H), 7,38 - 7,50 (m, 6 H), 7,58 - 7,65 (m, 1 H), 7,70 - 7,76 (m, 1 H), 7,86 (s, 1 H)

Ejemplo de referencia 569

4'-[[7-butil-4-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il)-5-oxo-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]-3'-fluorobifenil-2-carbonitrilo

Una mezcla de 2-[(2'-ciano-3-fluorobifenil-4-il)metil]-3-oxoheptanoato de metilo (6,55 g), N-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il)-4H-1,2,4-triazol-3-amina (2,00 g), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,5 ml) y N,N-di-etil-anilina (20 ml) se agitó a 180 °C durante una noche, se dejó enfriar, y se vertió en ácido clorhídrico 1 M (100 ml), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como un aceite de color amarillo pálido (2,88 g, 60 %).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 0,95 (t, J = 7,2, 3 H), 1,40 - 2,00 (m, 10 H), 2,88 - 3,14 (m, 4 H), 3,94 - 4,10 (m, 6 H), 5,06 - 5,22 (m, 1 H), 7,20 - 7,52 (m, 5 H), 7,59 - 7,66 (m, 1 H), 7,72 - 7,78 (m, 1 H), 7,95 (s, 1 H)

Ejemplo de referencia 570

4'-[[7-butil-5-oxo-4-(4-oxociclohexil)-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]-3'-fluorobifenil-2-carbonitrilo

Una mezcla de 4'-[[7-butil-4-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il)-5-oxo-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]-3'-fluorobifenil-2-carbonitrilo (2,88 g), ácido clorhídrico 3 N (20 ml) y tetrahidrofurano (20 ml) se agitó a la temperatura de reflujo durante 16 h. La mezcla de reacción se neutralizó con solución acuosa de hidróxido de sodio 1 M (60 ml), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (2,61 g, 99 %).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 0,96 (t, J = 7,2, 3 H), 1,40 - 1,74 (m, 4 H), 2,00 - 2,16 (m, 2 H), 2,50 - 2,62 (m, 4 H), 3,00 - 3,20 (m, 4 H), 4,03 (s, 2 H), 5,46 - 5,62 (m, 1 H), 7,22 - 7,50 (m, 5 H), 7,59 - 7,68 (m, 1 H), 7,72 - 7,78 (m, 1 H),

7,90 (s, 1 H)

Ejemplo de referencia 571

4'-[[7-butil-4-(trans-4-hidrox ciclohexil)-5-oxo-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]-3'-fluorobifenil-2-carbonitrilo

- 5 A una mezcla de 4'-[[7-butil-5-oxo-4-(4-oxociclohexil)-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]-3'-fluorobifenil-2-carbonitrilo (2,61 g), tetrahidrofurano (10 ml) y metanol (10 ml) se añadió borohidruro de sodio (0,15 g) a 0 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después de la evaporación del disolvente a presión reducida, el residuo se extrajo con agua y acetato de etilo. La capa de acetato de etilo obtenida se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (2,14 g, 82 %).

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0,95 (t, J = 7,2, 3 H), 1,40 - 1,84 (m, 8 H), 2,06 - 2,20 (m, 2 H), 2,64 - 2,84 (m, 2 H), 3,00 - 3,14 (m, 2 H), 3,74 - 3,88 (m, 1 H), 4,01 (s, 2 H), 4,96 - 5,14 (m, 1 H), 7,20 - 7,48 (m, 5 H), 7,59 - 7,68 (m, 1 H), 7,72 - 7,78 (m, 1 H), 7,90 (s, 1 H)

- 15 Ejemplo de referencia 572

[(trans-4-(7-butil-6-[(2'-ciano-3-fluorobifenil-4-il)metil]-5-oxo[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il)ciclohexil)oxi]acetato de etilo

- 20 A una mezcla de 4'-[[7-butil-4-(trans-4-hidrox ciclohexil)-5-oxo-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]-3'-fluorobifenil-2-carbonitrilo (2,14 g), acetato de rodio (I) (0,57 g) y tolueno (30 ml) se añadió gota a gota una solución de diazoacetato de etilo (2,30 g) en tolueno (10 ml) a 70 °C, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 min. La mezcla de reacción se vertió en agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (1,24 g, 49 %).

- 25 RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0,95 (t, J = 7,5, 3 H), 1,30 (t, J = 7,2, 3 H), 1,40 - 1,90 (m, 8 H), 2,14 - 2,38 (m, 2 H), 2,60 - 2,78 (m, 2 H), 3,00 - 3,10 (m, 2 H), 3,44 - 3,60 (m, 1 H), 4,01 (s, 2 H), 4,13 (s, 2 H), 4,22 (c, J = 7,2, 2 H), 4,96 - 5,14 (m, 1 H), 7,21 - 7,50 (m, 5 H), 7,59 - 7,66 (m, 1 H), 7,72 - 7,78 (m, 1 H), 7,90 (s, 1 H)

Ejemplo de referencia 573

- 30 4'-[(7-butil-4-[trans-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)ciclohexil]-5-oxo-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]-3'-fluorobifenil-2-carbonitrilo

- 35 [(trans-4-(7-butil-6-[(2'-ciano-3-fluorobifenil-4-il)metil]-5-oxo[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il)ciclohexil)oxi]acetato de etilo (1,24 g) se disolvió en tetrahidrofurano (15 ml), y se añadió a temperatura ambiente bromuro de metilmagnesio (solución de tetrahidrofurano 1,0 M, 6,5 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h, se añadió ácido clorhídrico 1 N, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo obtenida se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo que se obtuvo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (0,76 g, 63 %).

- 40 RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0,95 (t, J = 7,2, 3 H), 1,20 (s, 6 H), 1,36 - 1,86 (m, 8 H), 2,14 - 2,24 (m, 2 H), 2,60 - 2,80 (m, 2 H), 3,02 - 3,10 (m, 2 H), 3,30 (s, 2 H), 3,38 - 3,51 (m, 1 H), 4,01 (s, 2 H), 5,00 - 5,14 (m, 1 H), 7,21 - 7,28 (m, 2 H), 7,32 - 7,49 (m, 3 H), 7,59 - 7,67 (m, 1 H), 7,72 - 7,78 (m, 1 H), 7,90 (s, 1 H)

Ejemplo de referencia 574

1-bencil-N-(1,4-dioxaespiro[4.5]dec-8-il)-1H-pirazol-5-amina

- 45 A una solución de 1-bencil-1H-pirazol-5-amina (43,3 g) en ácido acético (500 ml) se añadió 1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-ona (47 g) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 30 min. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (64 g) en porciones pequeñas a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 18 h. El ácido acético se evaporó, y se añadieron acetato de etilo y agua al residuo. La mezcla se neutralizó con hidrogenocarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se disolvió en una pequeña cantidad de acetato de etilo, y la mezcla se cristalizó usando éter diisopropílico. El sólido resultante se recogió por filtración, se lavó con éter diisopropílico, y se secó a presión reducida para dar el compuesto del título como un sólido de color amarillo pálido (61 g, 78 %).

- 50 RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,38 - 1,87 (m, 8 H), 3,00 - 3,16 (m, 1 H), 3,84 (s, 4 H), 5,14 (s, 2 H), 5,26 (d,

J = 7,2 Hz, 1 H), 5,40 (d, J = 1,9 Hz, 1 H), 7,02 - 7,33 (m, 6 H)

Ejemplo de referencia 575

N-(1,9-dioxaespiro[4.5]dec-8-il)-1H-pirazol-5-amina

- 5 A una suspensión de 1-bencil-N-(1,4-dioxaespiro[4.5]dec-8-il)-1H-pirazol-5-amina (38 g) e hidróxido de paladio (10 % en peso, 11,4 g) en etanol (200 ml) - ácido acético (40 ml) se añadió formiato de amonio (32 g) en porciones pequeñas a 80 °C. Después de agitar a 80 °C durante 4 h, la mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, se añadió acetato de etilo, y el material no soluble se retiró por filtración. Se añadió hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado al filtrado, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se cristalizó usando acetato de etilo, y el sólido resultante se recogió por filtración, se lavó con éter diisopropílico, y se secó a presión reducida para dar el compuesto del título como un sólido de color amarillo pálido (22 g, 81 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,34 - 1,92 (m, 8 H), 3,11 - 3,29 (m, 1 H), 3,84 (s, 4 H), 4,68 - 5,08 (m, 1 H), 5,40 (s a, 1 H), 7,30 (s a, 1 H), 11,39 (s a, 1 H)

Ejemplo de referencia 576

- 15 2-[1-(2'-cianobifenil-4-il)etil]-3-oxohexanoato de etilo

- A una mezcla de hidruro de sodio en aceite al 60 % (0,82 g) y tetrahidrofurano (20 ml) se añadió gota a gota una mezcla de 3-oxohexanoato de etilo (4,35 g) en tetrahidrofurano (20 ml) a 0 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. A continuación, se añadió 4'-(1-bromoetil)bifenil-2-carbonitrilo (3,93 g), y la mezcla se agitó a 50 °C durante una noche. La mezcla de reacción se vertió en ácido clorhídrico 1 M (30 ml), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (4,70 g, 94 %).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 0,64 - 1,75 (m, 11 H), 2,04 - 2,70 (m, 2 H), 3,58 - 4,30 (m, 4 H), 7,28 - 7,52 (m, 6 H), 7,58 - 7,66 (m, 1 H), 7,70 - 7,78 (m, 1 H)

- 25 Ejemplo de referencia 577

4'-[1-[4-(1,4-dioxaespiro[4.5]dec-8-il)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]etil]bifenil-2-carbonitrilo

- 30 Una mezcla de 2-[1-(2'-cianobifenil-4-il)etil]-3-oxohexanoato de etilo (4,80 g), N-(1,4-dioxaespiro[4.5]dec-8-il)-4H-1,2,4-triazol-3-amina (1,50 g), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,2 ml) y N,N-dietilanilina (20 ml) se agitó a 180 °C durante una noche, se dejó enfriar y se vertió en ácido clorhídrico 1 M (100 ml), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como un aceite de color amarillo pálido (1,50 g, 43 %).

- 35 RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,01 (t, J = 7,5, 3 H), 1,40 - 1,94 (m, 11 H), 2,84 - 3,10 (m, 4 H), 3,92 - 4,06 (m, 4 H), 4,52 - 4,66 (m, 1 H), 5,02 - 5,16 (m, 1 H), 7,37 - 7,54 (m, 6 H), 7,59 - 7,66 (m, 1 H), 7,71 - 7,77 (m, 1 H), 7,93 (s, 1 H)

Ejemplo de referencia 578

4'-[1-[5-oxo-4-(9-oxociclohexil)-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]etil]bifenil-2-carbonitrilo

- 40 Una mezcla de 4'-[1-[4-(1,4-dioxaespiro[4.5]dec-8-il)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]etil]bifenil-2-carbonitrilo (1,50 g), ácido clorhídrico 3 N (30 ml) y tetrahidrofurano (20 ml) se agitó a la temperatura de reflujo durante 15 h. La mezcla de reacción se neutralizó con solución acuosa de hidróxido de sodio 1 M (90 ml), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (1,38 g, cuantitativo).

- 45 RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,03 (t, J = 7,2, 3 H), 1,62 - 2,12 (m, 7 H), 2,42 - 2,62 (m, 4 H), 2,90 - 3,20 (m, 4 H), 4,52 - 4,64 (m, 1 H), 5,42 - 5,60 (m, 1 H), 7,38 - 7,57 (m, 6 H), 7,59 - 7,66 (m, 1 H), 7,72 - 7,78 (m, 1 H), 7,88 (s, 1 H)

Ejemplo de referencia 579

4'-[1-[4-(trans-4-hidroxiciclohexil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]etil]bifenil-2-carbonitrilo

- 50 A una mezcla de 4'-[1-[5-oxo-4-(4-oxociclohexil)-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]etil]bifenil-2-carbonitrilo (1,38 g), tetrahidrofurano (15 ml) y metanol (10 ml) se añadió borohidruro de sodio (0,50 g) a 0 °C, y la

mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Después de la evaporación del disolvente a presión reducida, el residuo se extrajo con agua y acetato de etilo. La capa de acetato de etilo obtenida se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (1,24 g, 89 %).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,01 (t, J = 7,2, 3 H), 1,40 - 2,16 (m, 12 H), 2,62 - 3,10 (m, 4 H), 3,72 - 3,88 (m, 1 H), 4,52 - 4,66 (m, 1 H), 4,94 - 5,10 (m, 1 H), 7,38 - 7,54 (m, 6 H), 7,59 - 7,66 (m, 1 H), 7,72 - 7,76 (m, 1 H), 7,89 (s, 1 H)

Ejemplo de referencia 580

[(trans-4-{6-[1-(2'-cianobifenil-4-il)etil]-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclohexil)oxi]acetato de etilo

A una mezcla de 4'-[1-[4-(trans-4-hidroxiciclohexil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]etil]bifenil-2-carbonitrilo (1,24 g), acetato de rodio (I) (0,34 g) y tolueno (20 ml) se añadió gota a gota una solución de diazoacetato de etilo (1,38 g) en tolueno (10 ml) a 70 °C, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 min. La mezcla de reacción se vertió en agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (0,70 g, 48 %).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1 - 01 (t, J = 7,5, 3 H), 1,28 (t, J = 7,2, 3 H), 1,40 - 2,16 (m, 11 H), 2,56 - 2,78 (m, 2 H), 2,88 - 3,06 (m, 2 H), 3,40 - 3,56 (m, 1 H), 4,08 - 4,28 (m, 4 H), 4,50 - 4,64 (m, 1 H), 4,96 - 5,06 (m, 1 H), 7,18 - 7,30 (m, 1 H), 7,38 - 7,54 (m, 5 H), 7,58 - 7,66 (m, 1 H), 7,71 - 7,76 (m, 1 H), 7,88 (s, 1 H)

Ejemplo de referencia 581

4'-[1-{4-[trans-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]etil]bifenil-2-carbonitrilo

[(trans-4-{6-[1-(2'-cianobifenil-4-il)etil]-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclohexil)oxi]acetato de etilo (0,70 g) se disolvió en tetrahidrofurano (10 ml), y se añadió a 0 °C bromuro de metilmagnesio (solución de tetrahidrofurano 1,0 M, 3,6 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min, se añadió ácido clorhídrico 1 N, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo obtenida se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo que se obtuvo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (0,39 g, 57 %).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,01 (t, J = 7,5, 3 H), 1,20 (s, 6 H), 1,24 - 1,86 (m, 10 H), 2,10 - 2,24 (m, 2 H), 2,58 - 2,76 (m, 2 H), 2,88 - 3,10 (m, 2 H), 3,29 (s, 2 H), 3,36 - 3,51 (m, 1 H), 4,52 - 4,66 (m, 1 H), 4,94 - 5,10 (m, 1 H), 7,38 - 7,54 (m, 6 H), 7,59 - 7,66 (m, 1 H), 7,71 - 7,77 (m, 1 H), 7,88 (s, 1 H)

Ejemplo de referencia 582

4'-(hidroximetil)-2'-metilbifenil-2-carbonitrilo

Una mezcla de alcohol 4-bromo-3-metilbencílico (15,16 g), ácido 2-cianofenilbórico (14,80 g), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II), producto de adición de diclorometano (3,08 g), bromuro de tetrabutilamonio (1,22 g), solución acuosa de carbonato de sodio 2 M (75 ml) y tolueno (300 ml) se calentó a reflujo en una atmósfera de argón durante 30 h. La mezcla de reacción se concentró, y el residuo se disolvió en acetato de etilo. La solución de acetato de etilo obtenida se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como un aceite de color amarillo pálido (4,12 g, 24 %).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 2,20 (s, 3 H), 4,73 (d, J = 5,1, 2 H), 7,15 - 7,50 (m, 5 H), 7,57 - 7,67 (m, 1 H), 7,70 - 7,78 (m, 1 H)

Ejemplo de referencia 583

4'-[4-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il)-2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]-2'-metilbifenil-2-carbonitrilo

Una mezcla de 2-[(2'-ciano-2-metilbifenil-4-il)metil]-3-oxohexanoato de etilo (3,00 g), N-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il)-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-amina (1,00 g), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,3 ml) y N,N-dietilanilina (10 ml) se agitó a 180 °C durante una noche, se dejó enfriar y se vertió en ácido clorhídrico 1 M (50 ml), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel

de sílice para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color pardo (1,20 g, 53 %).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,04 (t, J = 7,2, 3 H), 1,56 - 1,95 (m, 8 H), 2,14 (s, 3 H), 2,44 (s, 3 H), 2,88 - 3,08 (m, 4 H), 3,90 - 4,06 (m, 6 H), 4,98 - 5,12 (m, 1 H), 7,06 - 7,19 (m, 3 H), 7,30 - 7,46 (m, 2 H), 7,56 - 7,64 (m, 1 H), 7,68 - 7,75 (m, 1 H)

5 Ejemplo de referencia 584

2'-metil-4'-[2-metil-5-oxo-4-(4-oxociclohexil)-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo

Una mezcla de 4'-[4-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il)-2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}-2'-metilbifenil-2-carbonitrilo (1,20 g), ácido clorhídrico 3 N (15 ml) y tetrahidrofurano (15 ml) se agitó a la temperatura de reflujo durante 15 h. La mezcla de reacción se neutralizó con solución acuosa de hidróxido de sodio 1 M (45 ml), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como un aceite de color amarillo pálido (1,10 g, cuantitativo).

15 ^1H NM (300 MHz, CDCl_3) δ 1,06 (t, J = 7,2, 3 H), 1,50 - 2,20 (m, 7 H), 2,42 (s, 3 H), 2,50 - 2,62 (m, 4 H), 2,92 - 3,22 (m, 4 H), 3,96 (s, 2 H), 5,44 - 5,60 (m, 1 H), 7,08 - 7,19 (m, 3 H), 7,30 - 7,48 (m, 2 H), 7,56 - 7,65 (m, 1 H), 7,68 - 7,76 (m, 1 H)

Ejemplo de referencia 585

20 4'-[4-(trans-4-hidroxiciclohexil)-2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}-2'-metilbifenil-2-carbonitrilo

A una mezcla de 2'-metil-4'-[2-metil-5-oxo-4-(4-oxociclohexil)-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo (1,10 g), tetrahidrofurano (10 ml) y metanol (10 ml) se añadió borohidruro de sodio (0,05 g) a 0 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Después de la evaporación del disolvente a presión reducida, el residuo se extrajo con agua y acetato de etilo. La capa de acetato de etilo obtenida se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (1,01 g, 91 %).

30 RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,05 (t, J = 7,5, 3 H), 1,42 - 2,20 (m, 12 H), 2,44 (s, 3 H), 2,67 - 3,04 (m, 4 H), 3,74 - 3,90 (m, 1 H), 3,94 (s, 2 H), 4,92 - 5,08 (m, 1 H), 7,08 - 7,18 (m, 3 H), 7,30 - 7,46 (m, 2 H), 7,56 - 7,64 (m, 1 H), 7,68 - 7,74 (m, 1 H)

Ejemplo de referencia 586

[4-(trans-4-{6-[(2'-ciano-2-metilbifenil-4-il)metil]-2-metil-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclohexil)oxi]acetato de etilo

35 A una mezcla de 4'-[4-(trans-4-hidroxiciclohexil)-2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}-2'-metilbifenil-2-carbonitrilo (1,01 g), acetato de rodio (I) (0,30 g) y tolueno (20 ml) se añadió gota a gota una solución de diazoacetato de etilo (1,20 g) en tolueno (10 ml) a 70 °C, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 min. La mezcla de reacción se vertió en agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (0,71 g, 60 %).

40 RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,04 (t, J = 7,2, 3 H), 1,30 (t, J = 7,2, 3 H), 1,42 - 2,30 (m, 11 H), 2,43 (s, 3 H), 2,64 - 3,06 (m, 4 H), 3,46 - 3,60 (m, 1 H), 3,94 (s, 2 H), 4,08 - 4,30 (m, 4 H), 4,92 - 5,08 (m, 1 H), 7,08 - 7,20 (m, 3 H), 7,31 - 7,46 (m, 2 H), 7,56 - 7,64 (m, 1 H), 7,68 - 7,74 (m, 1 H)

Ejemplo de referencia 587

45 N-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il)-1H-pirazol-5-amina

Una solución de 1H-pirazol-3-amina (10,0 g) y 1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ona (20,7 g) en metanol (30 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Después de agitar, una solución de tetrahidrobórato de sodio (3,6 g) en hidróxido de sodio 1 M (30 ml) se añadió gota a gota a 0 °C. Después de calentar a temperatura ambiente, la mezcla se agitó durante 4 h, ácido clorhídrico 1 M (100 ml) se añadió gota a gota a 0 °C, y la mezcla se agitó durante 1 h. El sólido resultante se recogió por filtración, se lavó con agua, y se secó por calentamiento a presión reducida para dar el compuesto del título como un sólido de color amarillo pálido (17,2 g, 64 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,34 - 1,92 (m, 8 H), 3,11 - 3,29 (m, 1 H), 3,84 (s, 4 H), 4,68 - 5,08 (m, 1 H), 5,40 (s a, 1 H), 7,30 (s a, 1 H), 11,39 (s a, 1 H)

Ejemplo de referencia 588

2-[(2'-ciano-3-fluorobifenil-4-il)metil]-3-oxohexanoato de etilo

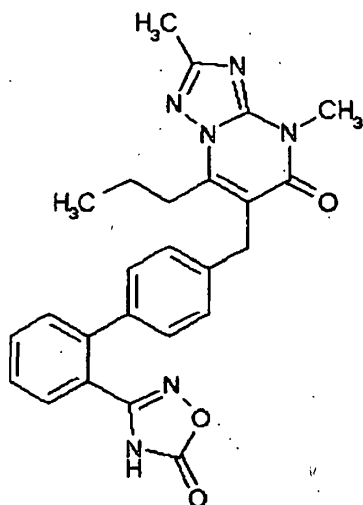
- 5 A una mezcla de 3'-fluoro-4'-metilbifenil-2-carbonitrilo (110 g), N-bromosuccinimida (97,3 g) y benzotrifluoruro (1,0 l) se añadió azobisisobutironitrilo (1,71 g) y la mezcla se calentó a una temperatura interna de 78 °C y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a aproximadamente 40 °C, y el material no soluble se retiró para dar una solución de 4'-(bromometil)-3'-fluorobifenil-2-carbonitrilo en benzotrifluoruro.

- 10 A una suspensión de hidruro de sodio (al 60 % en aceite, 25 g) en tetrahidrofurano (750 ml) se añadió gota a gota una solución de 3-oxohexanoato de etilo (164 g) en tetrahidrofurano (250 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, y una solución de 4'-(bromometil)-3'-fluorobifenil-2-carbonitrilo en benzotrifluoruro que se ha mencionado en lo que antecede se añadió a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 16 h, y se añadió a ácido clorhídrico 1 M (1,0 l), y la mezcla obtenida se concentró a presión reducida. La mezcla obtenida se extrajo con acetato de etilo, y el extracto obtenido se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (145 g, 76 %).

- 20 RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,80 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,10 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,40 - 1,54 (m, 2 H), 2,44 - 2,61 (m, 2 H), 3,05 - 3,22 (m, 2 H), 3,98 - 4,13 (m, 3 H), 7,32 - 7,48 (m, 3 H), 7,53 - 7,65 (m, 2 H), 7,75 - 7,83 (m, 1 H), 7,96 (d, J = 7,5 Hz, 1 H)

Ejemplo 1

2,4-dimetil-6-[(2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il)metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

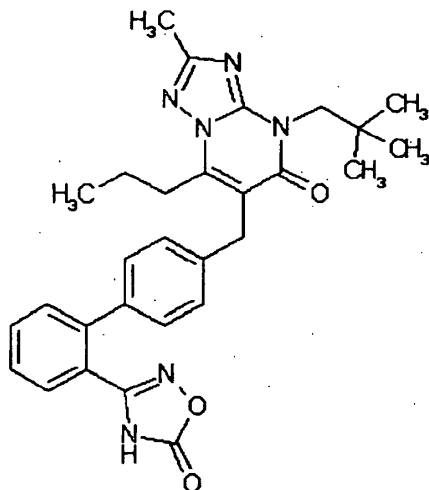


- 25 Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (1,77 g), hidrogenocarbonato de sodio (2,84 g) y dimetilsulfóxido (15 ml) se agitó a 40 °C durante 30 min, se añadió 4'-[(2,4-dimetil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo (0,67 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, y la mezcla se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (15 ml).
- 30 Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,33 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,28 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, y la mezcla se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenosulfato de potasio y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,41 g, 53 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,94 (t, J = 7,3, 3 H), 1,60 (d, J = 7,7, 2 H), 2,36 (s, 3 H), 2,85 - 3,04 (m, 2 H), 3,52 (s, 3 H), 3,99 (s, 2 H), 7,35 - 7,43 (m, 2 H), 7,44 - 7,63 (m, 4 H), 7,76 (dd, J = 7,7, 1,3, 1 H), 7,84 - 7,95 (m, 1 H)

Ejemplo 2

4-(2,2-dimetilpropil)-2-metil-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

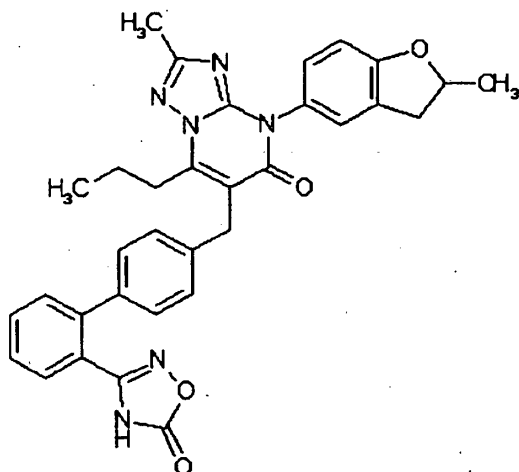


- 5 Una mezcla de 4'-[(2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo (0,8 g), 1-yodo-2,2-dimetilpropano (0,79 ml), carbonato de cesio (1,3 g) y N,N-dimetilacetamida (10 ml) se agitó a 130 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, y la mezcla se lavó con solución acuosa de hidrogenosulfato de potasio al 5 % y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo que se obtuvo por cromatografía en columna sobre gel de sílice se disolvió en dimetilsulfóxido (5 ml), y la mezcla se añadió a una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (0,38 g), hidrogenocarbonato de sodio (0,88 g) y dimetilsulfóxido (10 ml), que se había agitado por adelantado a 40 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 16 h, y se diluyó con acetato de etilo, y la mezcla se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, y se disolvió en tetrahidrofurano (15 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,16 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,14 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, y la mezcla se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenosulfato de potasio y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,2 g, 20 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,88 - 0,98 (m, 12 H), 1,44 - 1,66 (m, 2 H), 2,33 (s, 3 H), 2,83 - 2,97 (m, 2 H), 3,95 (s, 2 H), 4,01 (s, 2 H), 7,17 - 7,24 (m, 2 H), 7,24 - 7,32 (m, 2 H), 7,52 (dd, J = 17,2, 7,8, 2 H), 7,60 - 7,75 (m, 2 H), 12,37 (s, 1 H)

Ejemplo 3

- 25 2-metil-4-(2-metil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

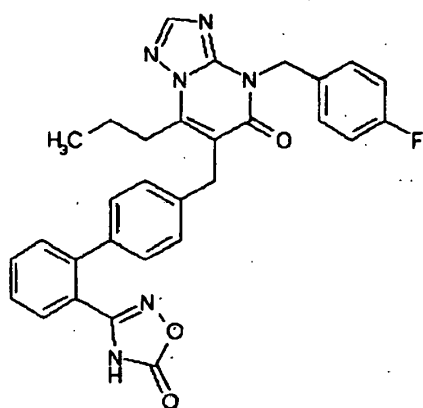


Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (0,34 g), hidrogenocarbonato de sodio (0,54 g) y dimetilsulfóxido (10 ml) se agitó a 40 °C durante 30 min, se añadió 4'-[[2-metil-4-(2-metil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo (0,17 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, y la mezcla se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (10 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,062 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,052 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, y la mezcla se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenosulfato de potasio y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,094 g, 50 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,95 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,42 (d, J = 6,2 Hz, 3 H), 1,50 - 1,72 (m, 2 H), 2,26 (s, 3 H), 2,76 - 2,99 (m, 3 H), 3,35 - 3,45 (m, 1 H), 3,96 (s, 2 H), 4,90 - 5,14 (m, 1 H), 6,83 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,14 (dd, J = 8,4, 2,2 Hz, 1 H), 7,20 - 7,27 (m, 3 H), 7,29 - 7,39 (m, 2 H), 7,42 - 7,58 (m, 2 H), 7,60 - 7,75 (m, 2 H), 12,40 (s, 1 H)

Ejemplo 4

4-(4-fluorobencil)-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

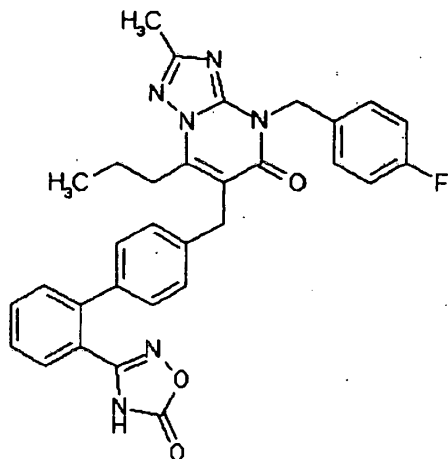


Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (1,3 g), hidrogenocarbonato de sodio (2 g) y dimetilsulfóxido (15 ml) se agitó a 40 °C durante 30 min, se añadió 4'-[[4-(4-fluorobencil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo (0,58 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (10 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,24 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,2 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenosulfato de potasio y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,24 g, 36 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,92 (t, J = 7,4, 3 H), 1,43 - 1,70 (m, 2 H), 2,85 - 3,05 (m, 2 H), 3,98 (s, 2 H), 5,28 (s, 2 H), 7,07 - 7,26 (m, 4 H), 7,27 - 7,35 (m, 2 H), 7,39 - 7,61 (m, 4 H), 7,62 - 7,73 (m, 2 H), 8,21 (s, 1 H), 12,40 (s, 1 H)

Ejemplo 5

4-(4-fluorobencil)-2-metil-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

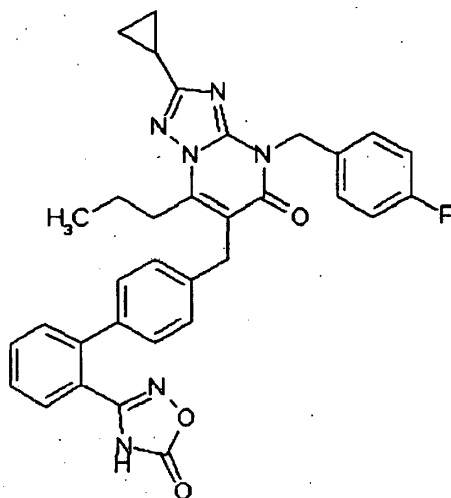


- 5 Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (1,2 g), hidrogenocarbonato de sodio (1,9 g) y dimetilsulfóxido (15 ml) se agitó a 40 °C durante 30 min, se añadió 4'-[[2-metil-4-(4-fluorobencil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo (0,56 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (10 ml).
- 10 Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,22 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,19 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenosulfato de potasio y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,26 g, 41 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,92 (t, J = 7,4, 3 H), 1,47 - 1,64 (m, 2 H), 2,35 (s, 3 H), 2,84 - 3,02 (m, 2 H), 3,96 (s, 2 H), 5,25 (s, 2 H), 7,11 - 7,26 (m, 4 H), 7,27 - 7,36 (m, 2 H), 7,39 - 7,48 (m, 2 H), 7,53 (dd, J = 15,7, 7,8, 2 H), 7,61 - 7,75 (m, 2 H), 12,39 (s, 1 H)

Ejemplo 6

- 20 2-ciclopropil-4-(4-fluorobencil)-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona



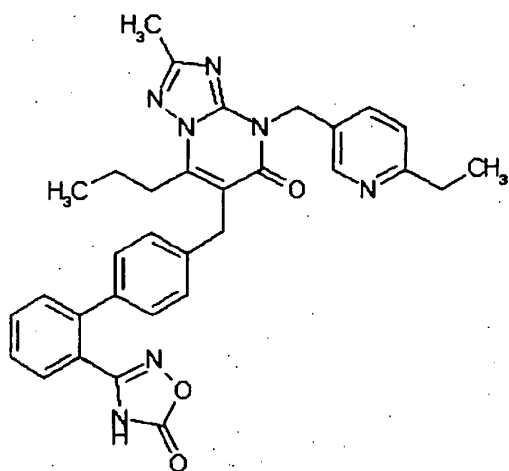
- 25 Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (0,89 g), hidrogenocarbonato de sodio (1,4 g) y dimetilsulfóxido (15 ml) se agitó a 40 °C durante 30 min, se añadió 4'-[[2-ciclopropil-4-(4-fluorobencil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo (0,44 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y

se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (10 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,17 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,14 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenosulfato de potasio y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,2 g, 58 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,84 - 0,96 (m, 5 H), 0,96 - 1,08 (m, 2 H), 1,43 - 1,67 (m, 2 H), 2,01 - 2,14 (m, 1 H), 2,82 - 2,95 (m, 2 H), 3,94 (s, 2 H), 5,20 (s, 2 H), 7,11 - 7,25 (m, 4 H), 7,26 - 7,33 (m, 2 H), 7,39 - 7,47 (m, 2 H), 7,47 - 7,59 (m, 2 H), 7,61 - 7,75 (m, 2 H), 12,39 (s, 1 H)

Ejemplo 7

4-[(6-etilpiridin-3-il)metil]-2-metil-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

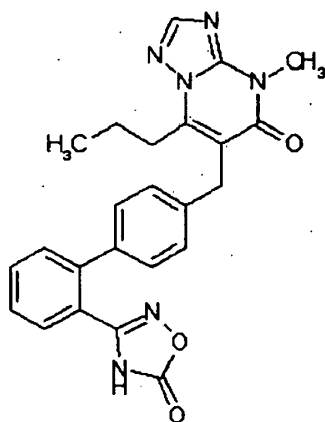


Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (0,9 g), hidrogenocarbonato de sodio (1,4 g) y dimetilsulfóxido (10 ml) se agitó a 40 °C durante 30 min, se añadió 4'-[(6-etilpiridin-3-il)metil]-2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo (0,43 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (15 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,17 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,14 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenosulfato de potasio y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,22 g, 46 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,92 (t, J = 7,3, 3 H), 1,17 (t, J = 7,2, 3 H), 1,48 - 1,62 (m, 2 H), 2,36 (s, 3 H), 2,70 (c, J = 7,5, 2 H), 2,84 - 2,95 (m, 2 H), 3,96 (s, 2 H), 5,26 (s, 2 H), 7,18 - 7,25 (m, 3 H), 7,27 - 7,34 (m, 2 H), 7,47 - 7,59 (m, 2 H), 7,62 - 7,73 (m, 3 H), 8,54 (d, J = 2,1, 1 H), 12,39 (s a, 1 H)

Ejemplo 8

4-metil-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

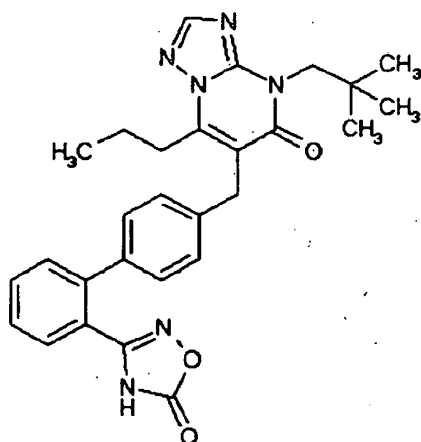


Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (1,49 g), hidrogenocarbonato de sodio (2,4 g) y dimetilsulfóxido (15 ml) se agitó a 40 °C durante 30 min, se añadió 4'-[[4-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo (0,52 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (15 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,28 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,24 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenosulfato de potasio y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,24 g, 38 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,88 - 0,96 (m, 3 H), 1,48 - 1,63 (m, 2 H), 2,89 - 3,00 (m, 2 H), 3,55 (s, 3 H), 3,97 (s, 2 H), 7,18 - 7,24 (m, 2 H), 7,28 - 7,34 (m, 2 H), 7,47 - 7,58 (m, 2 H), 7,62 - 7,74 (m, 2 H), 8,18 (s, 1 H), 12,39 (s, 1 H)

Ejemplo 9.

4-(2,2-dimetilpropil)-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona



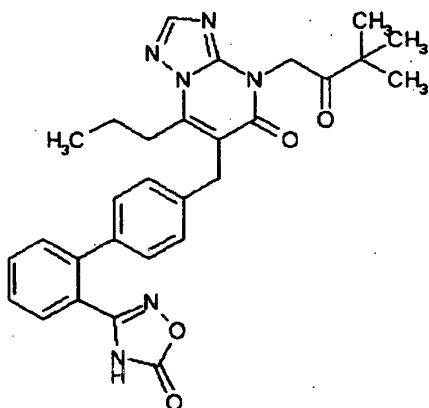
Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (0,95 g), hidrogenocarbonato de sodio (1,53 g) y dimetilsulfóxido (15 ml) se agitó a 40 °C durante 30 min, se añadió 4'-[[4-(2,2-dimetilpropil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo (0,4 g) 90 °C, y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (15 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,18 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,15 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenosulfato de potasio y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó

por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,18 g, 40 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,88 - 1,01 (m, 12 H) 1,46 - 1,63 (m, 2 H) 2,90 - 3,02 (m, 2 H) 3,98 (s, 2 H) 4,01 - 4,08 (m, 2 H) 7,16 - 7,25 (m, 2 H) 7,27 - 7,35 (m, 2 H) 7,52 (dd, $J = 17,4, 7,6$ Hz, 2 H) 7,59 - 7,70 (m, 2 H) 8,15 (s, 1 H) 12,38 (s a, 1 H)

Ejemplo 10

4-(3,3-dimetil-2-oxobutil)-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

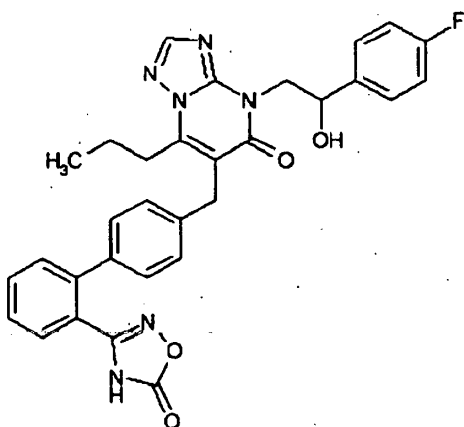


Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (0,9 g), hidrogenocarbonato de sodio (1,4 g) y dimetilsulfóxido (10 ml) se agitó a 40 °C durante 30 min, se añadió 4'-[[4-(3,3-dimetil-2-oxobutil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo (0,4 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (10 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,17 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,14 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenosulfato de potasio y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,17 g, 37 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,94 (t, $J = 7,3$ Hz, 3 H) 1,23 (s, 9 H) 1,48 - 1,68 (m, 2 H) 2,95 - 3,05 (m, 2 H) 3,98 (s, 2 H) 5,20 (s, 2 H) 7,19 - 7,27 (m, 2 H) 7,27 - 7,35 (m, 2 H) 7,46 - 7,59 (m, 2 H) 7,61 - 7,73 (m, 2 H) 8,17 (s, 1 H) 12,38 (s a, 1 H)

Ejemplo 11

4-[2-(4-fluorofenil)-2-hidroxietil]-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona



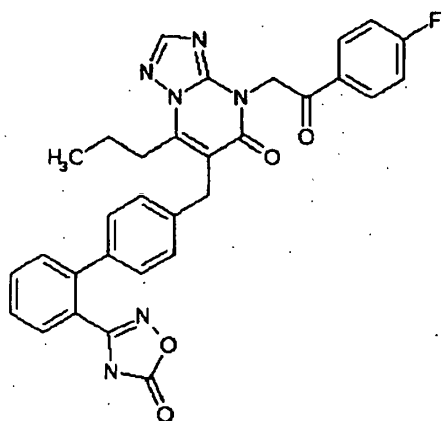
Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (0,94 g), hidrogenocarbonato de sodio (1,51 g) y dimetilsulfóxido (10 ml) se agitó a 50 °C durante 30 min, se añadió 4'-[[4-[2-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]-2-(4-fluorofenil)etil]-5-oxo-7-propil-4,5-

dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo (0,56 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 20 h. Después de dejar que se enfriara a temperatura ambiente, se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, y se disolvió en tetrahidrofurano (10 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,18 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,15 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con ácido clorhídrico 1 N y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (10 ml). Se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (solución de tetrahidrofurano 1 M, 2,7 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo y ácido clorhídrico 1 N, y la capa orgánica se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo que se obtuvo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título como un sólido amorfo incoloro (0,31 g, 61 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,91 (t, J = 7,3, 3 H), 1,46 - 1,62 (m, 2 H), 2,89 - 3,00 (m, 2 H), 3,96 (s, 2 H), 4,15 (dd, J = 13,0, 4,9, 1 H), 4,37 (dd, J = 13,0, 8,7, 1 H), 5,11 - 5,21 (m, 1 H), 5,66 (d, J = 4,5, 1 H), 7,09 - 7,28 (m, 6 H), 7,32 - 7,41 (m, 2 H), 7,46 - 7,58 (m, 2 H), 7,62 - 7,72 (m, 2 H), 8,18 (s, 1 H), 12,40 (s, 1 H)

Ejemplo 12

4-[2-(4-fluorofenil)-2-oxoetil]-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

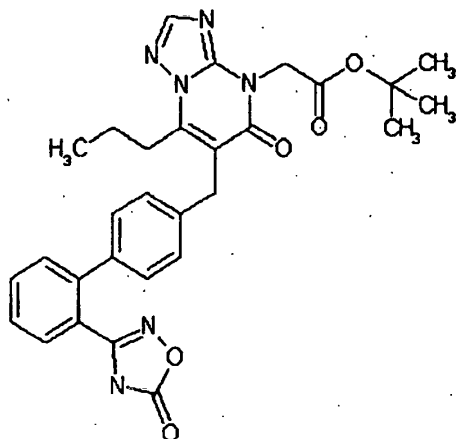


Una mezcla de 4-[2-(4-fluorofenil)-2-hidroxietil]-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona (0,31 g), reactivo de Dess-Martin (0,35 g) y acetonitrilo (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadieron una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y tiosulfato de sodio a la mezcla de reacción, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo que se obtuvo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como un sólido amorfo incoloro (0,2 g, 65 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,96 (t, J = 7,3, 3 H), 1,54 - 1,67 (m, 2 H), 2,97 - 3,08 (m, 2 H), 4,00 (s, 2 H), 5,71 (s, 2 H), 7,20 - 7,27 (m, 2 H), 7,28 - 7,35 (m, 2 H), 7,40 - 7,59 (m, 4 H), 7,62 - 7,72 (m, 2 H), 8,16 - 8,25 (m, 3 H), 12,39 (s, 1 H)

Ejemplo 13

[5-oxo-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il]acetato de terc-butilo

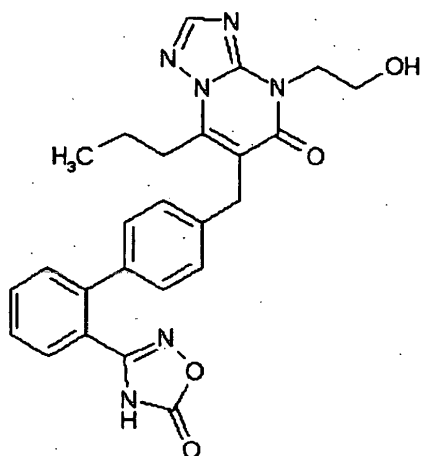


- 5 Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (1,7 g), hidrogenocarbonato de sodio (2,7 g) y dimetilsulfóxido (15 ml) se agitó a 40 °C durante 30 min, se añadió 6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il]acetato de terc-butilo (0,8 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (15 ml). Se
- 10 añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,32 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,27 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenosulfato de potasio y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,73 g, 82 %).
- 15

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,93 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,39 (s, 9 H), 1,49 - 1,61 (m, 2 H), 2,94 - 3,05 (m, 2 H), 3,99 (s, 2 H), 4,78 (s, 2 H), 7,19 - 7,26 (m, 2 H), 7,27 - 7,33 (m, 2 H), 7,47 - 7,59 (m, 2 H), 7,62 - 7,72 (m, 2 H), 8,21 (s, 1 H), 12,38 (s, 1 H)

Ejemplo 14

- 20 4-(2-hidroxietil)-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

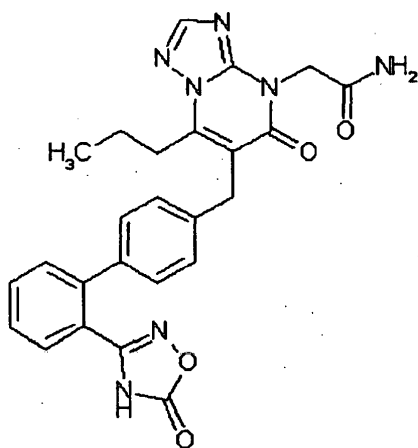


- 25 Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (1,6 g), hidrogenocarbonato de sodio (2,6 g) y dimetilsulfóxido (15 ml) se agitó a 50 °C durante 30 min, se añadió 4'-[[4-(2-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]etil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo (0,82 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 20 h. Después de dejar que se enfriara a temperatura ambiente, se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, y se disolvió en tetrahidrofurano (15 ml). Se

añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,3 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,15 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con ácido clorhídrico 1 N y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (10 ml). Se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (solución de tetrahidrofurano 1 M, 2,7 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo y ácido clorhídrico 1 N, y la capa orgánica se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo que se obtuvo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como un sólido amorfo incoloro (0,31 g, 61 %).

Ejemplo 15

2-[5-oxo-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il]acetamida

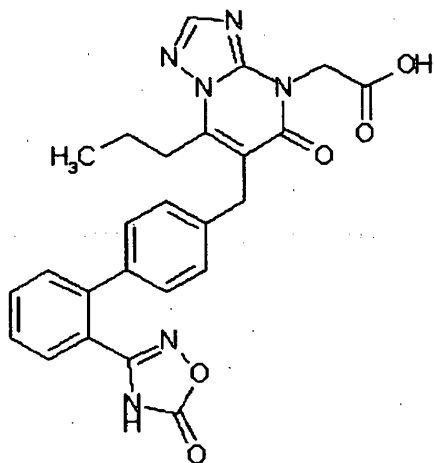


Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (1,3 g), hidrogenocarbonato de sodio (2,1 g) y dimetilsulfóxido (10 ml) se agitó a 40 °C durante 30 min, se añadió 2-{6-[[2'-cianobifenil-4-il]metil]-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il]acetamida (0,48 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (10 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,24 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,2 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenosulfato de potasio y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,25 g, 42 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,94 (t, J = 7,3, 3 H), 1,47 - 1,65 (m, 2 H), 2,91 - 3,03 (m, 2 H), 3,98 (s, 2 H), 4,67 (s, 2 H), 7,20 - 7,36 (m, 5 H), 7,48 - 7,59 (m, 2 H), 7,61 - 7,76 (m, 3 H), 8,17 (s, 1 H), 12,39 (s a, 1 H)

Ejemplo 16

Ácido [5-oxo-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il]acético

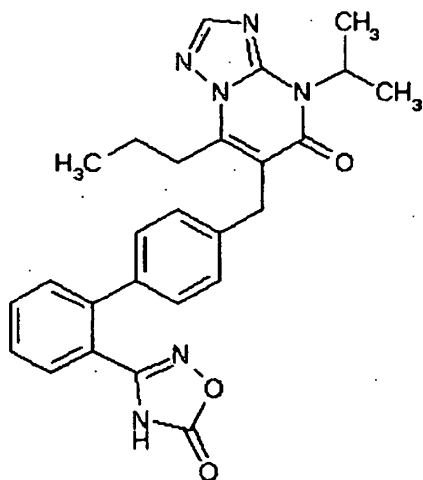


- 5 Una mezcla de [5-oxo-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il]acetato de terc-butilo (0,58 g) y ácido trifluoroacético (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con tolueno (10 ml), y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,19 g, 36 %).

- 10 RMN de ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,94 (t, J = 7,3, 3 H), 1,46 - 1,67 (m, 2 H), 2,91 - 3,06 (m, 2 H), 3,99 (s, 2 H), 4,81 (s, 2 H), 7,20 - 7,25 (m, 2 H), 7,28 - 7,35 (m, 2 H), 7,47 - 7,58 (m, 2 H), 7,62 - 7,73 (m, 2 H), 8,21 (s, 1 H), 12,15 - 13,63 (m, 2 H)

Ejemplo 17

- 15 4-(1-metiletil)-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

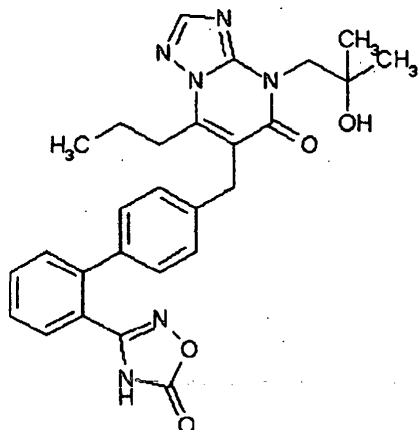


- Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (1,2 g), hidrogenocarbonato de sodio (1,9 g) y dimetilsulfóxido (10 ml) se agitó a 40 °C durante 30 min, se añadió 4'-[[4-(1-metiletil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo (0,48 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (15 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,22 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,19 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenosulfato de potasio y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,19 g, 35 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,92 (t, $J = 7,3$, 3 H), 1,47 - 1,61 (m, 8 H), 2,88 - 2,97 (m, 2 H), 3,96 (s, 2 H), 5,22 - 5,35 (m, 1 H), 7,19 - 7,27 (m, 2 H), 7,28 - 7,34 (m, 2 H), 7,48 - 7,58 (m, 2 H), 7,61 - 7,72 (m, 2 H), 8,19 (s, 1 H), 12,38 (s, 1 H)

Ejemplo 18

- 5 4-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

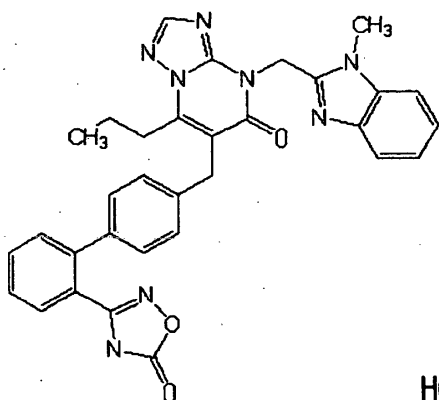


- 10 Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (1,8 g), hidrogenocarbonato de sodio (2,9 g) y dimetilsulfóxido (15 ml) se agitó a 40 °C durante 30 min, se añadió 4'-[[4-(2-hidroxi-2-metilpropil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo (0,76 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (15 ml).
15 Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,33 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,28 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenosulfato de potasio y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como cristales incoloros (0,2 g, 24 %).

- 20 RMN de ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,93 (t, $J = 7,3$, 3 H), 1,13 (s, 6 H), 1,50 - 1,66 (m, 2 H), 2,90 - 2,99 (m, 2 H), 3,99 (s, 2 H), 4,18 (s, 2 H), 4,63 (s, 1 H), 7,19 - 7,25 (m, 2 H), 7,29 - 7,35 (m, 2 H), 7,47 - 7,59 (m, 2 H), 7,61 - 7,72 (m, 2 H), 8,16 (s, 1 H), 12,38 (s, 1 H)

Ejemplo 19

Clorhidrato de 4-[(1-metil-1H-benzoimidazol-2-il)metil]-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona



HCl

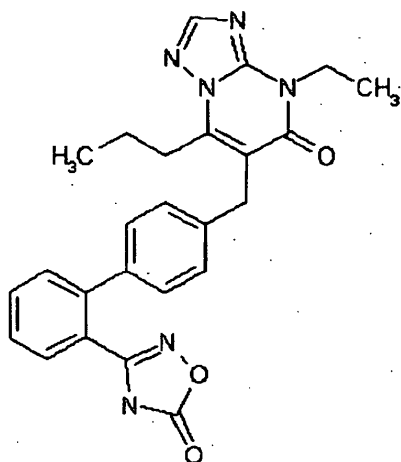
- 25 Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (1,7 g), hidrogenocarbonato de sodio (2,8 g) y dimetilsulfóxido (15 ml) se agitó a 40 °C durante 30 min, se añadió 4'-[(1-metil-1H-benzoimidazol-2-il)metil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]bifenil-2-carbonitrilo (0,84 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (15 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,32 g) y, a continuación, 1,8-
30

diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,27 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenosulfato de potasio y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, y se disolvió en acetato de etilo (10 ml), se añadió ácido clorhídrico (solución de acetato de etilo 4 N, 0,051 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. El sólido precipitado se recogió por filtración para dar el compuesto del título como un sólido amorfo incoloro, (0,13 g, 39 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,96 (t, J = 7,4 Hz, 3 H), 1,52 - 1,69 (m, 2 H), 2,94 - 3,05 (m, 2 H), 4,00 (s, 2 H), 4,07 (s, 3 H), 5,84 (s, 2 H), 7,18 - 7,26 (m, 2 H), 7,30 - 7,37 (m, 2 H), 7,43 - 7,60 (m, 4 H), 7,63 - 7,76 (m, 3 H), 7,89 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 8,25 (s, 1 H), 12,47 (s, 1 H) 90 °C

Ejemplo 20

4-etil-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-S(4H)-ona

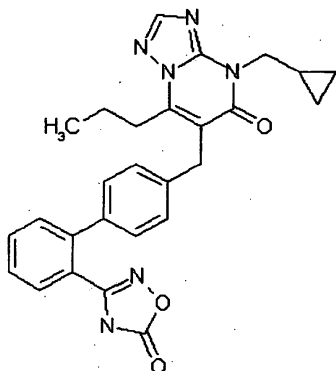


Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (1,4 g), hidrogenocarbonato de sodio (2,3 g) y dimetilsulfóxido z ml) se agitó a 40 °C durante 30 min, se añadió 4'-[(4-etil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo (0,54 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (15 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,26 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,22 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenosulfato de potasio y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como cristales incoloros (0,21 g, 34 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,93 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,27 (t, J = 7,0 Hz, 3 H), 1,45 - 1,64 (m, 2 H), 2,88 - 3,01 (m, 2 H), 3,98 (s, 2 H), 4,16 (c, J = 6,8 Hz, 2 H), 7,18 - 7,27 (m, 2 H), 7,28 - 7,38 (m, 2 H), 7,53 (dd, J = 16,1, 7,8 Hz, 2 H), 7,61 - 7,77 (m, 2 H), 8,20 (s, 1 H), 12,39 (s a, 1 H)

Ejemplo 21

4-(ciclopropilmetil)-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

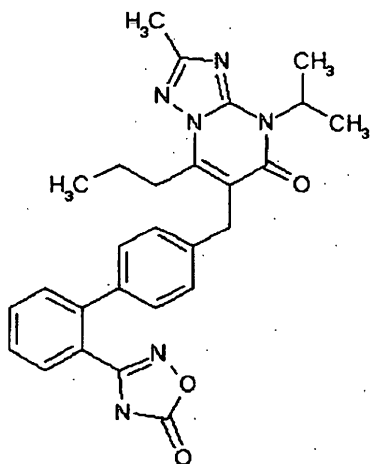


- 5 Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (1,3 g), hidrogenocarbonato de sodio (2,2 g) y dimetilsulfóxido (15 ml) se agitó a 40 °C durante 30 min, se añadió 4'-[[4-(ciclopropilmetil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo (0,54 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (15 ml).
- 10 Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,25 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,21 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenosulfato de potasio y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como cristales incoloros (0,17 g, 34 %).
- 15

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,40 - 0,54 (m, 4 H), 0,93 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,25 - 1,41 (m, 1 H), 1,46 - 1,65 (m, 2 H), 2,92 - 3,02 (m, 2 H), 3,95 - 4,07 (m, 4 H), 7,20 - 7,27 (m, 2 H), 7,29 - 7,37 (m, 2 H), 7,53 (dd, J = 15,9, 7,6 Hz, 2 H), 7,63 - 7,75 (m, 2 H), 8,19 (s, 1 H), 12,39 (s, 1 H)

Ejemplo 22

- 20 2-metil-4-(1-metiletil)-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona



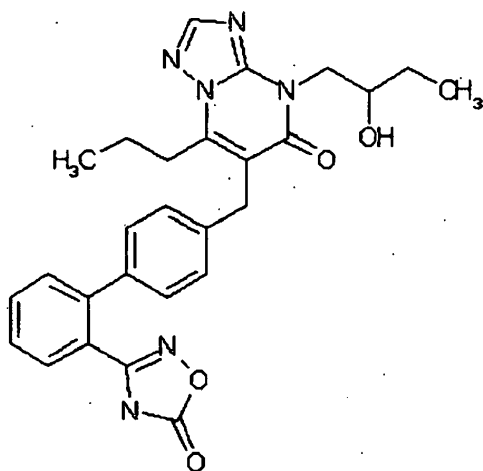
- Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (0,68 g), hidrogenocarbonato de sodio (1,1 g) y dimetilsulfóxido (10 ml) se agitó a 40 °C durante 30 min, se añadió 4'-[[2-metil-4-(1-metiletil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo (0,28 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (10 ml).
- 25 Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,13 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,11 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenosulfato de potasio y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por
- 30

cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como cristales incoloros (0,18 g, 56 %).

RMN de ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 0,92 (t, $J = 7,4$ Hz, 3 H) 1,42 - 1,61 (m, 8 H) 2,36 (s, 3 H) 2,83 - 2,96 (m, 2 H) 3,94 (s, 2 H) 5,16 - 5,33 (m, 1 H) 7,18 - 7,26 (m, 2 H) 7,26 - 7,33 (m, 2 H) 7,45 - 7,59 (m, 2 H) 7,61 - 7,71 (m, 2 H) 12,38 (s a, 1 H)

Ejemplo 23

4-(2-hidroxibutil)-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-ilmetil-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

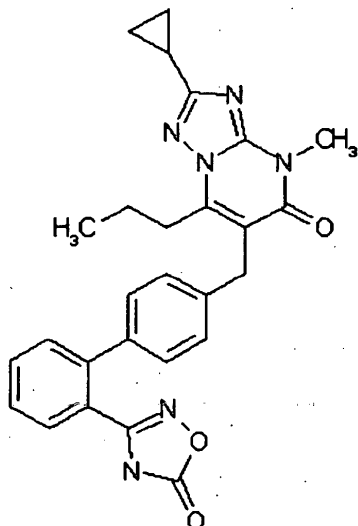


- 10 Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (1,1 g), hidrogenocarbonato de sodio (1,7 g) y dimetilsulfóxido (15 ml) se agitó a 40 °C durante 30 min, se añadió 4'-[[4-(2-hidroxibutil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo (0,28 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (15 ml).
- 15 Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,17 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,14 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenosulfato de potasio y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como cristales incoloros (0,28 g, 54 %).
- 20

RMN de ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 0,85 - 0,98 (m, 6 H), 1,29 - 1,64 (m, 4 H), 2,88 - 2,98 (m, 2 H), 3,85 - 4,00 (m, 4 H), 4,14 - 4,26 (m, 1 H), 4,78 (d, $J = 5,3$ Hz, 1 H), 7,18 - 7,25 (m, 2 H), 7,26 - 7,36 (m, 2 H), 7,53 (dd, $J = 16,3, 7,6$ Hz, 2 H), 7,61 - 7,75 (m, 2 H), 8,16 (s, 1 H), 12,38 (s, 1 H)

Ejemplo 24

2-ciclopropil-4-metil-6-([2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil)-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

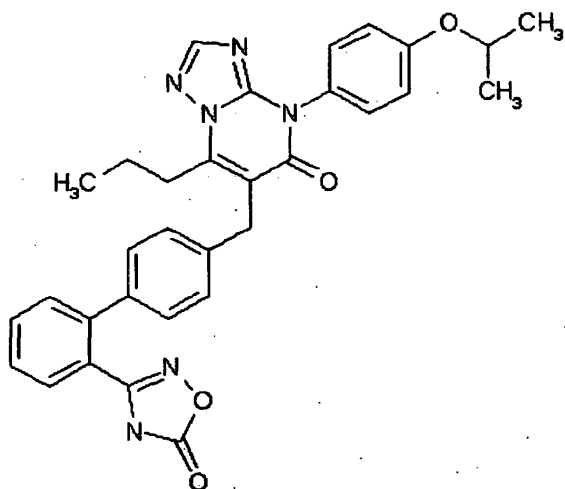


- 5 Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (0,65 g), hidrogenocarbonato de sodio (0,99 g) y dimetilsulfóxido (10 ml) se agitó a 40 °C durante 30 min, se añadió 4'-[(2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo (0,2 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (10 ml).
- 10 Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,091 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,077 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenosulfato de potasio y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como cristales incoloros (0,16 g, 71 %).
- 15

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,88 - 1,04 (m, 7 H), 1,45 - 1,65 (m, 2 H), 2,01 - 2,14 (m, 1 H), 2,84 - 2,95 (m, 2 H), 3,48 (s, 3 H), 3,94 (s, 2 H), 7,17 - 7,25 (m, 2 H), 7,25 - 7,33 (m, 2 H), 7,52 (dd, J = 16,7, 7,6 Hz, 2 H), 7,61 - 7,72 (m, 2 H), 12,38 (s a, 1 H)

Ejemplo 25

- 20 4-[4-(1-metiletoxi)fenil]-6-([2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil)-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona



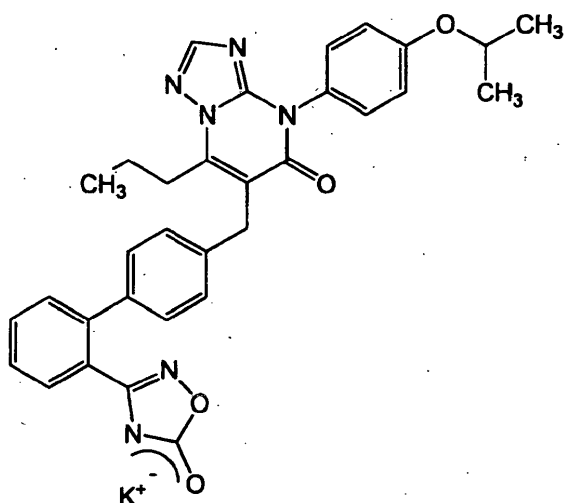
Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (1,2 g), hidrogenocarbonato de sodio (1,9 g) y dimetilsulfóxido (15 ml) se agitó a 40 °C durante 30 min, se añadió 4'-([4-[4-(1-metiletoxi)fenil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-

a]pirimidin-6-il]metil)bifenil-2-carbonitrilo (0,57 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (15 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,22 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,18 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenosulfato de potasio y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como cristales incoloros (0,39 g, 61 %).

- 10 RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,96 (t, J = 7,0 Hz, 3 H), 1,31 (dd, J = 6,1, 1,5 Hz, 6 H), 1,49 - 1,68 (m, 2 H), 2,89 - 3,05 (m, 2 H), 3,99 (s, 2 H), 4,57 - 4,76 (m, 1 H), 7,03 (d, J = 7,2 Hz, 2 H), 7,23 (d, J = 6,8 Hz, 2 H), 7,36 (d, J = 8,7 Hz, 4 H), 7,48 - 7,60 (m, 2 H), 7,61 - 7,73 (m, 2 H), 8,06 (d, J = 1,9 Hz, 1 H), 12,4 (bar. S., 1 H)

Ejemplo 26

- 15 Sal de potasio de 4-[4-(1-metiletoxi)fenil]-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

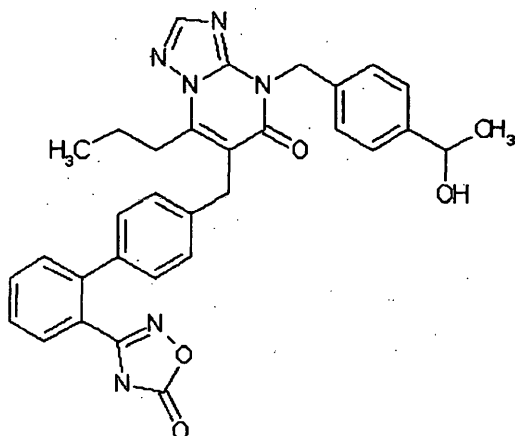


- 20 4-[4-(1-metiletoxi)fenil]-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona (0,39 g) se suspendió en agua (3 ml), se añadió una solución de hidróxido de potasio 2 N (0,34 ml), y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se solidificó con éter diisopropílico para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,42 g, z).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,96 - 1,06 (m, 3 H), 1,30 (s, 3 H), 1,32 (s, 3 H), 1,59 - 1,73 (m, 2 H), 2,96 - 3,06 (m, 2 H), 3,95 (s, 2 H), 4,60 - 4,75 (m, 1 H), 7,03 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 7,19 - 7,50 (m, 10 H), 8,04 (s, 1 H)

Ejemplo 27

- 25 4-[4-(1-hidroxietil)bencil]-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

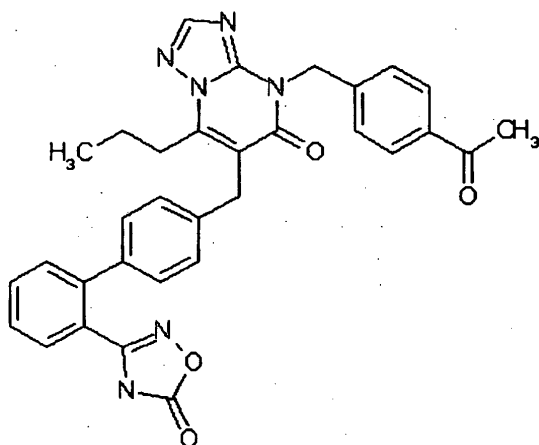


Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (2,4 g), hidrogenocarbonato de sodio (3,9 g) y dimetilsulfóxido (15 ml) se agitó a 40 °C durante 30 min, se añadió 4'-((4-[4-(1-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]etil)bencil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil)bifenil-2-carbonitrilo (1,4 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (15 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,45 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,38 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenosulfato de potasio y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (30 ml). Se añadió bromuro de tetrabutilamonio (solución de tetrahidrofurano 1,0 M, 5,8 ml), y la mezcla se agitó a 50 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se extrajo con ácido clorhídrico 1 N y acetato de etilo, y la capa de acetato de etilo se lavó con salmuera saturada y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de cristales incoloros (0,72 g, 56 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,92 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,27 (d, J = 6,4 Hz, 3 H), 1,49 - 1,63 (m, 2 H), 2,89 - 3,02 (m, 2 H), 3,99 (s, 2 H), 4,60 - 4,74 (m, 1 H), 5,09 (d, J = 4,1 Hz, 1 H), 5,28 (s, 2 H), 7,18 - 7,36 (m, 8 H), 7,46 - 7,59 (m, 2 H), 7,62 - 7,73 (m, 2 H), 8,20 (s, 1 H), 12,39 (s, 1 H)

Ejemplo 28

4-(4-acetilbencil)-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

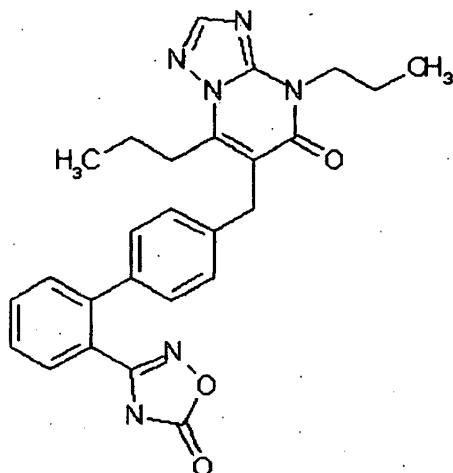


Una mezcla de 4-[4-(1-hidroxietil)bencil]-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona (0,5 g), dióxido de manganeso (2,3 g) y cloruro de metileno (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El material no soluble se retiró por filtración a través de celite, y el filtrado se concentró. El residuo que se obtuvo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como cristales incoloros (0,43 g, 85 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,93 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,449 - 1,65 (m, 2 H), 2,54 (s, 3 H), 2,90 - 3,03 (m, 2 H), 3,99 (s, 2 H), 5,37 (s, 2 H), 7,18 - 7,26 (m, 2 H), 7,28 - 7,36 (m, 2 H), 7,44 - 7,59 (m, 4 H), 7,62 - 7,71 (m, 2 H), 7,87 - 7,96 (m, 2 H), 8,19 (s, 1 H), 12,39 (s, 1 H)

Ejemplo 29

6-([2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil)-4,7-dipropil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

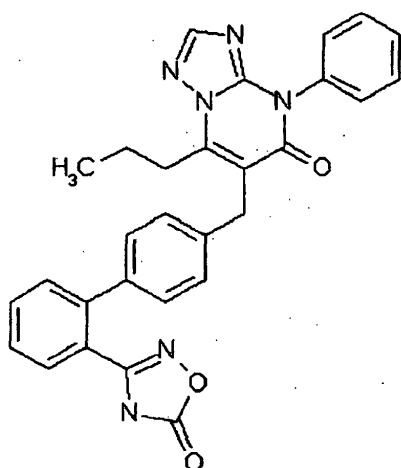


- Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (1,3 g), hidrogenocarbonato de sodio (2,1 g) y dimetilsulfóxido (15 ml) se agitó a 40 °C durante 30 min, se añadió 4'-[(5-oxo-4,7-dipropil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo (0,5 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (15 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,24 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,2 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenosulfato de potasio y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como cristales incoloros (0,26 g, 45 %).

- RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,91 (c, J = 7,6 Hz, 6 H), 1,45 - 1,63 (m, 2 H), 1,63 - 1,81 (m, 2 H), 2,88 - 3,02 (m, 2 H), 3,97 (s, 2 H), 4,05, - 4,15 (m, 2 H), 7,19 - 7,25 (m, 2 H), 7,27 - 7,36 (m, 2 H), 7,53 (dd, J = 16,5, 7,8 Hz, 2 H), 7,60 - 7,73 (m, 2 H), 8,18 (s, 1 H), 12,36 (s, 1 H)

Ejemplo 30

6-([2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil)-4-fenil-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona



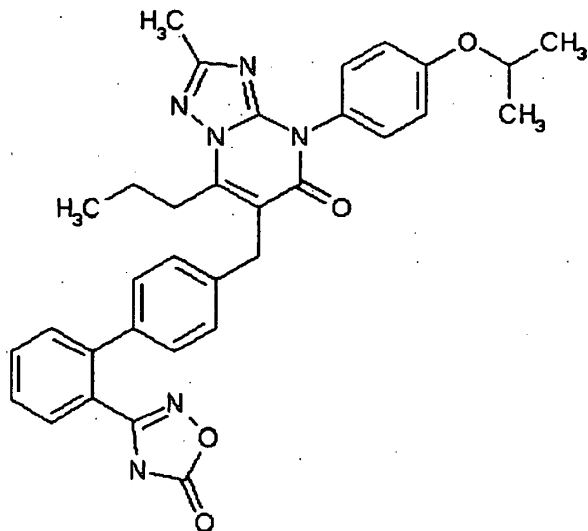
- Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (1,4 g), hidrogenocarbonato de sodio (2,2 g) y dimetilsulfóxido (15 ml) se agitó a 40 °C durante 30 min, se añadió 4'-[(5-oxo-4-fenil-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo (0,58 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (15 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,25 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,21 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenosulfato de potasio y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó

sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como cristales incoloros (0,23 g, 44 %).

5 RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,97 (t, $J = 7,4$ Hz, 3 H), 1,50 - 1,70 (m, 2 H), 2,91 - 3,05 (m, 2 H), 4,01 (s, 2 H), 7,23 (d, $J = 8,0$ Hz, 2 H), 7,37 (d, $J = 8,3$ Hz, 2 H), 7,42 - 7,60 (m, 7 H), 7,61 - 7,74 (m, 2 H), 8,06 (s, 1 H), 12,38 (s, 1 H)

Ejemplo 31

2-metil-4-[4-(1-metiletoxi)fenil]-6-([2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil)-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

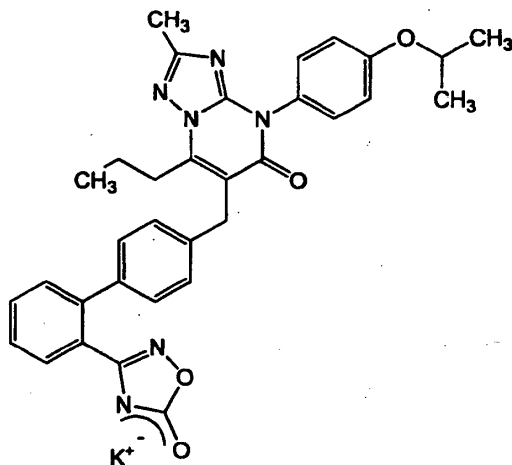


10 Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (0,81 g), hidrogenocarbonato de sodio (1,3 g) y dimetilsulfóxido (10 ml) se agitó a 40 °C durante 30 min, se añadió 4'-([2-metil-4-[4-(1-metiletoxi)fenil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil)bifenil-2-carbonitrilo (0,4 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (15 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,15 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,13 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenosulfato de potasio y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como cristales incoloros (0,24 g, 53 %).

25 RMN de ^1H (30,0 MHz, DMSO- d_6) δ 0,96 (t, $J = 7,3$ Hz, 3 H), 1,31 (d, $J = 6,0$ Hz, 6 H), 1,50 - 1,69 (m, 2 H), 2,26 (s, 3 H), 2,94 (dd, $J = 9,0, 6,4$ Hz, 2 H), 3,97 (s, 2 H), 4,58 - 4,74 (m, 1 H), 6,96 - 7,09 (m, 2 H), 7,17 - 7,26 (m, 2 H), 7,29 - 7,40 (m, 4 H), 7,46 - 7,58 (m, 2 H), 7,61 - 7,77 (m, 2 H), 12,39 (s, 1 H)

Ejemplo 32

Sal de potasio de 2-metil-4-[4-(1-metiletoxi)fenil]-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

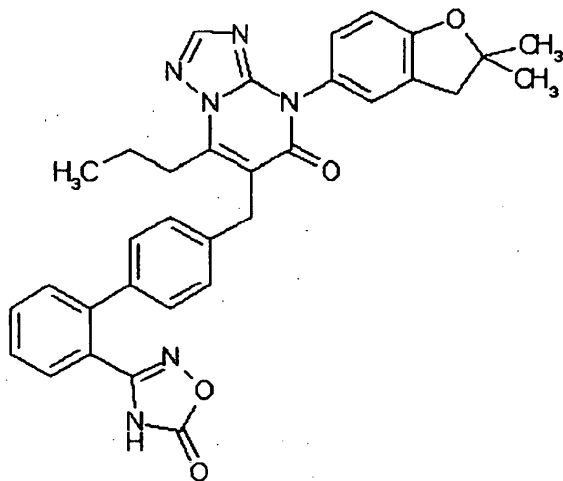


- 5 2-metil-4-[4-(1-metiletoxi)fenil]-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona (0,24 g) se suspendió en alcohol isopropílico (5 ml), se añadió una solución de hidróxido de potasio 2 N (0,21 ml), y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se solidificó con éter diisopropílico para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,23 g, 95 %).

- 10 RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,99 (t, J = 7,4 Hz, 3 H), 1,31 (d, J = 6,1 Hz, 6 H), 1,58 - 1,72 (m, 2 H), 2,25 (s, 3 H-), 2,89 - 3,01 (m, 2 H), 3,92 (s, 2 H), 4,60 - 4,74 (m, 1 H), 7,02 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 7,22 (s, 4 H), 7,25 - 7,53 (m, 6 H)

Ejemplo 33

4-(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

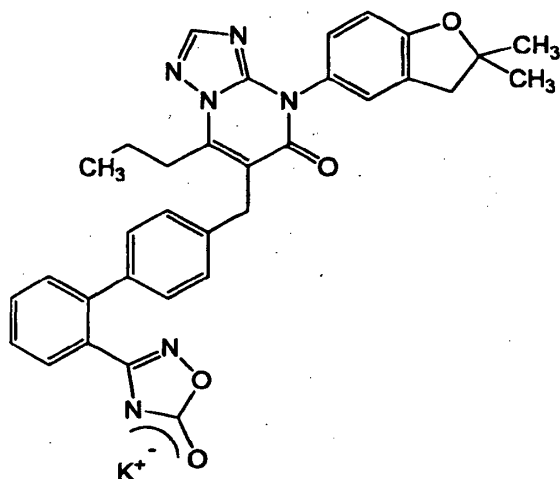


- 15 Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (1,7 g), hidrogenocarbonato de sodio (2,8 g) y dimetilsulfóxido (15 ml) se agitó a 40 °C durante 30 min, se añadió 4'-[4-(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil)bifenil-2-carbonitrilo (0,86 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (15 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,32 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,27 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenosulfato de potasio y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como cristales incoloros (0,44 g, 46 %).
- 20
- 25

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,96 (t, $J = 7,3$ Hz, 3 H), 1,46 (s, 6 H), 1,53 - 1,67 (m, 2 H), 2,93 - 3,02 (m, 2 H), 3,06 (s, 2 H), 3,99 (s, 2 H), 6,81 (d, $J = 8,5$ Hz, 1 H), 7,15 (dd, $J = 8,5, 2,3$ Hz, 1 H), 7,21 - 7,27 (m, 3 H), 7,32 - 7,39 (m, 2 H), 7,46 - 7,58 (m, 2 H), 7,62 - 7,75 (m, 2 H), 8,06 (s, 1 H), 12,39 (s, 1 H)

Ejemplo 34

- 5 Sal de potasio de 4-(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-6-([2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil)-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

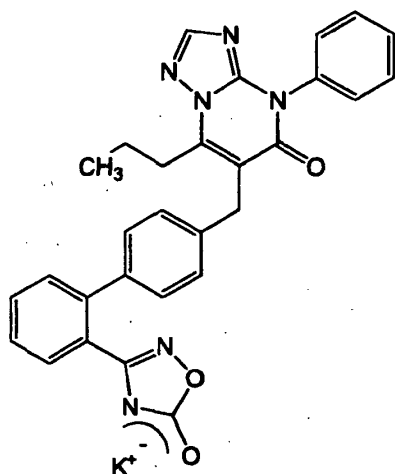


- 10 4-(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-6-([2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil)-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona (0,44 g) se suspendió en alcohol isopropílico (5 ml), se añadió una solución de hidróxido de potasio 2 N (0,39 ml), y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se solidificó con éter diisopropílico para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,45 g, 95 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,95 - 1,03 (m, 3 H) 1,46 (s, 6 H) 1,59 - 1,72 (m, 2 H) 2,95 - 3,11 (m, 4 H) 3,94 (s, 2 H) 6,80 (d, $J = 8,3$ Hz, 1 H) 7,12 - 7,51 (m, 10 H) 8,03 (s, 1 H)

Ejemplo 35

- 15 Sal de potasio de 6-([2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil)-4-fenil-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

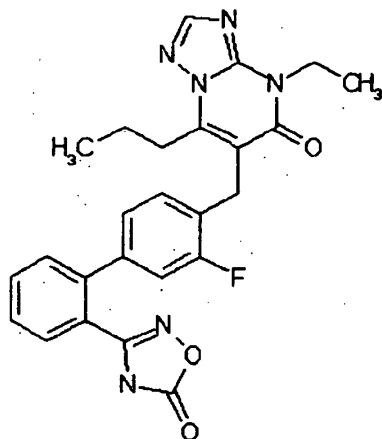


- 20 6-([2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil)-4-fenil-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona (0,21 g) se suspendió en alcohol isopropílico (5 ml), se añadió una solución de hidróxido de potasio 2 N (0,2 ml), y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se solidificó con éter diisopropílico para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,2 g, 89 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,97 (t, $J = 7,4$ Hz, 3 H), 1,50 - 1,70 (m, 2 H), 2,91 - 3,05 (m, 2 H), 4,01 (s, 2 H), 7,23 (d, $J = 8,0$ Hz, 2 H), 7,37 (d, $J = 8,3$ Hz, 2 H), 7,42 - 7,60 (m, 7 H), 7,61 - 7,74 (en, 2 H), 8,06 (s, 1 H), 12,38 (s, 1 H)

Ejemplo 36

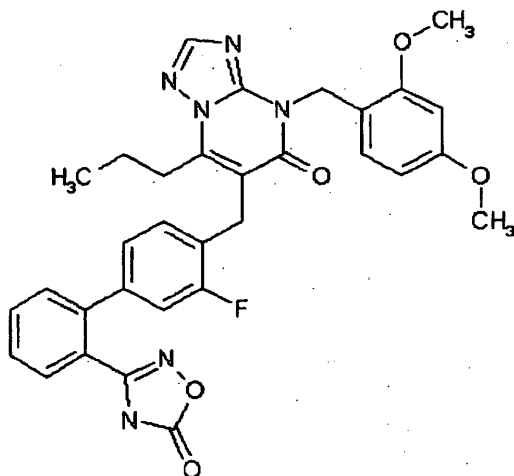
4-etil-6-[[3-fluoro-2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]-triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona



- 5 Una mezcla de 3'-fluoro-4'-[(5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo (1 g), yodoetano (0,25 ml), carbonato de potasio (0,71 g) y N,N-dimetilformamida (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa de hidrogenosulfato de potasio al 5 % y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo que se obtuvo por cromatografía en columna sobre gel de sílice se disolvió en dimetilsulfóxido (5 ml), y la mezcla se añadió a una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (0,4 g), hidrogenocarbonato de sodio (0,65 g) y dimetilsulfóxido (5 ml), que se había agitado por adelantado a 40 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 16 h, y se diluyó con acetato de etilo, y la mezcla se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (10 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,075 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,063 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente, durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenosulfato de potasio y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título como cristales incoloros (0,1 g, 8 %).
- 10
- 15
- 20 RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,93 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,25 (t, J = 7,1 Hz, 3 H), 1,51 - 1,67 (m, 2 H), 2,87 - 3,00 (m, 2 H), 3,96 (s, 2 H), 4,14 (c, J = 6,9 Hz, 2 H), 6,99 (dd, J = 7,9, 1,7 Hz, 1 H), 7,17 (dd, J = 11,2, 1,8 Hz, 1 H), 7,24 (t, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,50 - 7,63 (m, 2 H), 7,63 - 7,76 (m, 2 H) 8,20 (s, 1 H), 12,46 (s, 1 H)

Ejemplo 37

- 25 4-(2,4-dimetoxibencil)-6-[[3-fluoro-2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona



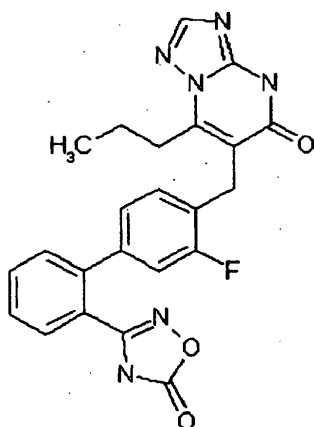
Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (0,7 g), hidrogenocarbonato de sodio (1,1 g) y dimetilsulfóxido (15 ml) se agitó a 40 °C durante 30 min, se añadió 4'-[(4-(2,4-dimetoxibencil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-

a]pirimidin-6-il]metil)-3'-fluorobifenil-2-carbonitrilo (0,36 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (15 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,13 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,11 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenosulfato de potasio y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como un sólido amorfo incoloro (0,18 g, 45 %).

- 10 RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,94 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,51 - 1,70 (m, 2 H), 2,91 - 3,04 (m, 2 H), 3,71 (s, 3 H), 3,77 (s, 3 H), 3,98 (s, 2 H), 5,19 (s, 2 H), 6,39 (dd, J = 8,5, 2,4 Hz; 1 H), 6,5 - 6 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 6,75 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,00 (dd, J = 8,0, 1,8 Hz, 1 H), 7,18 (dd, J = 11,1, 1,7 Hz, 1 H), 7,26 (t, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,47 - 7,62 (m, 2 H), 7,63 - 7,76 (m, 2 H), 8,15 (s, 1 H), 12,47 (s, 1 H)

Ejemplo 38

- 15 6-[[3-fluoro-2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

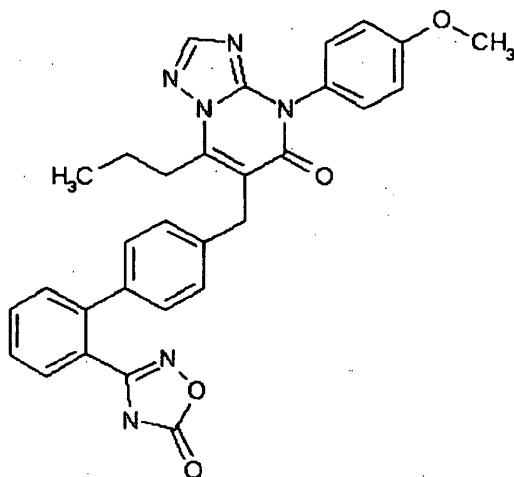


Una mezcla de 4-(2,4-dimetoxibencil)-6-[[3-fluoro-2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona (0,3 g), ácido trifluoroacético (5 ml) y tolueno (5 ml) se agitó a temperatura ambiente, durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como un sólido amorfo incoloro (0,022 g, z).

- 20 RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,92 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,47 - 1,67 (m, 2 H), 2,83 - 2,99 (m, 2 H), 3,91 (s, 2 H), 7,00 (dd, J = 7,8, 1,4 Hz, CH), 7,16 (dd, J = 11,1, 1,3 Hz, 1 H), 7,24 (t, J = 7,9 Hz, 1 H), 7,46 - 7,63 (m, 2 H), 7,64 - 7,75 (m, 2 H), 8,11 (s, 1 H), 12,46 (s a, 1 H), 13,11 (s. a., 1 H)

Ejemplo 39

- 25 4-(4-metoxifenil)-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

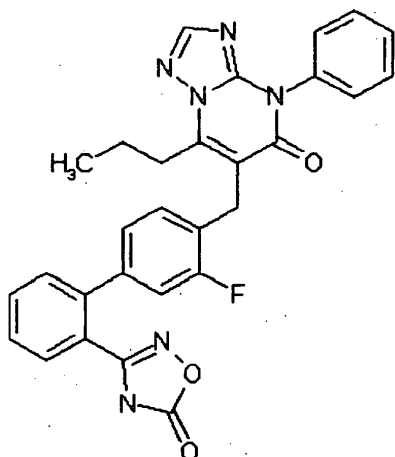


Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (1,4 g), hidrogenocarbonato de sodio (2,3 g) y dimetil-sulfóxido (15 ml) se agitó a 40 °C durante 30 min, se añadió 4'-[4-(4-metoxifenil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo (0,64 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (15 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,26 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,22 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenosulfato de potasio y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como cristales incoloros (0,45 g, 63 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,96 (t, J = 7,4 Hz, 3 H), 1,51 - 1,69 (m, 2 H), 2,91 - 3,06 (m, 2 H), 3,82 (s, 3 H), 4,00 (s, 2 H), 7,01 - 7,10 (m; 2 H), 7,23 (d, J = 8,3 Hz, 2 H), 7,33 - 7,42 (m, 4 H), 7,47 - 7,58 (m, 2 H), 7,62 - 7,73 (m, 2 H), 8,06 (s, 1 H), 12,38 (s, 1 H)

Ejemplo 40

6-[[3-fluoro-2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-4-fenil-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

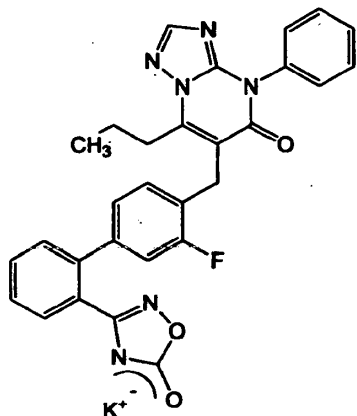


Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (1,4 g), hidrogenocarbonato de sodio (2,2 g) y dimetilsulfóxido (15 ml) se agitó a 40 °C durante 30 min, se añadió 3'-fluoro-4'-[(5-oxo-4-fenil-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo (0,61 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (15 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,25 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,22 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenosulfato de potasio y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como cristales incoloros (0,34 g, 48 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,98 (t, J = 7,4 Hz, 3 H), 1,56 - 1,73 (m, 2 H), 2,94 - 3,05 (m, 2 H), z (s, 2 H), 7,01 (dd, J = 8,0, 1,9 Hz, 1 H), 7,17 (dd, J = 11,2, 1,7 Hz, 1 H), 7,36 (t, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,42 - 7,75 (m, 9 H), 8,08 (s, 1 H), 12,45 (s, 1 H)

Ejemplo 41

Sal de potasio de 6-[[3-fluoro-2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-4-fenil-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

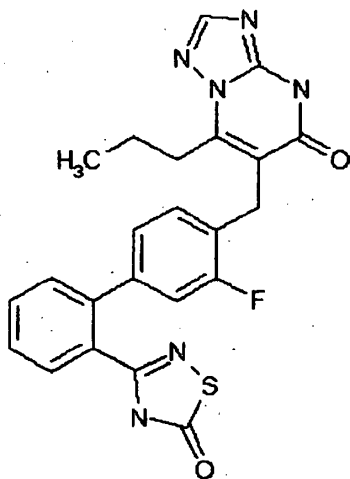


- 5 6-[[3-fluoro-2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-4-fenil-7-propil[1,2,4]triazolo(1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona (0,34 g) se suspendió en alcohol isopropílico (5 ml), se añadió una solución de hidróxido de potasio 2 N (0,32 ml), y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se solidificó con éter diisopropílico para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,35 g, 97 %).

- 10 RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,96 - 1,03 (m, 3 H), 1,58 - 1,76 (m, 2 H), 2,96 - 3,06 (m, 2 H), 3,95 (s, 2 H), 6,99 - 7,14 (m, 2 H), 7,19 - 7,57 (m, 10 H), 8,06 (s, 1 H)

Ejemplo 42

6-[[3-fluoro-2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-tiadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona



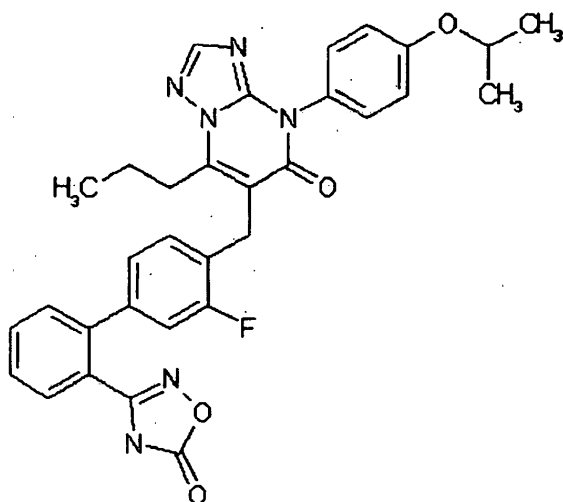
- 15 Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (0,93 g), hidrogenocarbonato de sodio (1,5 g) y dimetilsulfóxido (10 ml) se agitó a 40 °C durante 30 min, se añadió 4'-[[4-(metoximetil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-ilmetil]-3'-fluorobifenil-2-carbonitrilo (0,38 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (15 ml).
- 20 Se añadió tiocarbonildiimidazol (0,19 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (15 ml), complejo de trifluoruro de boro - éter dietílico (0,56 ml) se añadió a 0 °C, y la mezcla se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenosulfato de potasio y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se
- 25 evaporó a presión reducida. El residuo que se obtuvo por purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice se disolvió en solución de cloruro de metileno (10 ml), se añadió tribromuro de boro (solución de cloruro de metileno 1,0 M, 1,1 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 día. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar

el compuesto del título como cristales incoloros (0,029 g, 7 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,91 (t, $J = 7,2$ Hz, 3 H), 1,46 - 1,66 (m, 2 H), 2,82 - 2,95 (m, 2 H), 3,89 (s, 2 H), 6,93 (dd, $J = 8,0, 1,5$ Hz, 1 H), 7,02 - 7,12 (m, 1 H), 7,21 (t, $J = 8,1$ Hz, 1 H), 7,53 (t, $J = 7,8$ Hz, 2 H), 7,58 - 7,69 (m, 2 H), 8,11 (s, 1 H), 12,93 (s, 1 H), 13,10 (s. a., 1 H)

5 Ejemplo 43

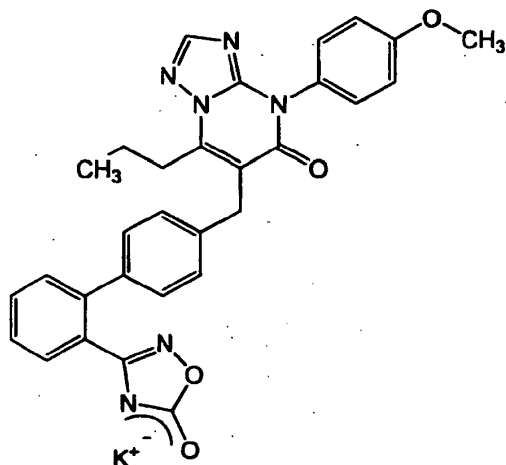
6-[[3-fluoro-2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-4-[4-(1-metiletoxi)fenil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona



- 10 Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (1,2 g), hidrogenocarbonato de sodio (1,9 g) y dimetilsulfóxido (15 ml) se agitó a 40 °C durante 30 min, se añadió 3'-fluoro-4'-({4-[4-(1-metiletoxi)fenil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo (0,59 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (10 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,22 g) y, a continuación, 1,8-
- 15 diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,19 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenosulfato de potasio y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como cristales incoloros (0,42 g, 64 %).
- 20 RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,97 (t, $J = 7,3$ Hz, 3 H), 1,30 (d, $J = 6,0$ Hz, 6 H), 1,55 - 1,72 (m, 2 H), 2,94 - 3,04 (m, 2 H), 3,98 (s, 2 H), 4,60 - 4,76 (m, 1 H), 6,96 - 7,08 (m, 3 H), 7,17 (dd, $J = 11,1, 1,7$ Hz, 1 H), 7,29 - 7,39 (m, 3 H), 7,49 - 7,61 (m, 2 H), 7,65 - 7,75 (m, 2 H), 8,04 - 8,10 (m, 1 H), 12,46 (s a., 1 H)

Ejemplo 44

Sal de potasio de 4-(4-metoxifenil)-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

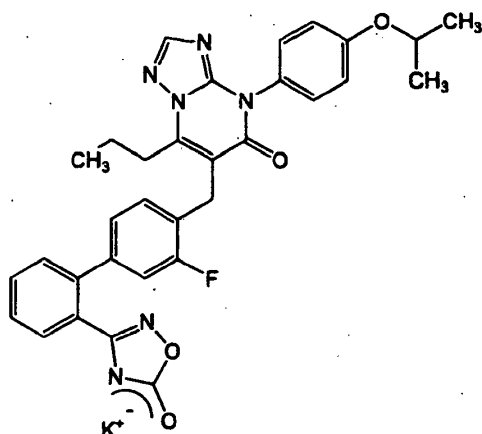


- 5 4-(4-metoxifenil)-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona (0,3 g) se suspendió en alcohol isopropílico (5 ml), se añadió una solución de hidróxido de potasio 2 N (0,28 ml), y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se solidificó con éter diisopropílico para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,3 g, 94 %).

10 RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,95 - 1,03 (m, 3 H), 1,58 - 1,73 (m, 2 H), 2,95 - 3,06 (m, 2 H), 3,82 (s, 3 H), 3,95 (s, 2 H), 7,03 - 7,10 (m, 2 H), 7,19 - 7,50 (m, 10 H), 8,04 (s, 1 H)

Ejemplo 45

Sal de potasio de 6-[[3-fluoro-2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-4-[4-(1-metiletoxi)fenil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

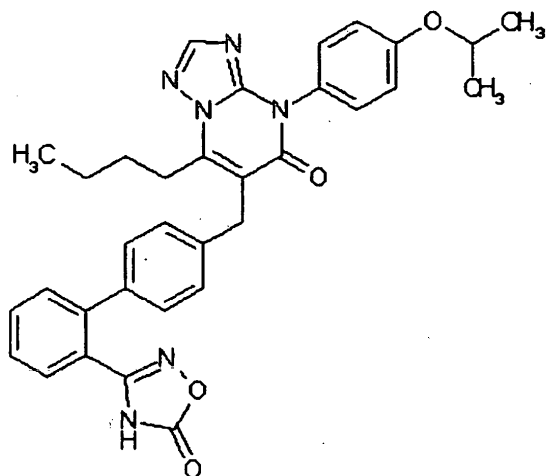


- 15 6-[[3-fluoro-2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-4-[4-(1-metiletoxi)fenil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona (0,36 g) se suspendió en alcohol isopropílico (10 ml), se añadió una solución de hidróxido de potasio 2 N (0,31 ml), y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se solidificó con éter diisopropílico para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,35 g, 92 %).

20 RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,95 - 1,02 (m, 3 H), 1,27 - 1,34 (m, 6 H), 1,62 - 1,74 (m, 2 H), 2,95 - 3,06 (m, 2 H), 3,94 (s, 2 H), 4,59 - 4,75 (m, 1 H), 6,97 - 7,13 (m, 4 H), 7,23 (t, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,27 - 7,46 (m, 5 H), 7,48 - 7,53 (m, 1 H), 8,06 (s, 1 H)

Ejemplo 46

7-butil-4-[4-(1-metiletoxi)fenil]-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

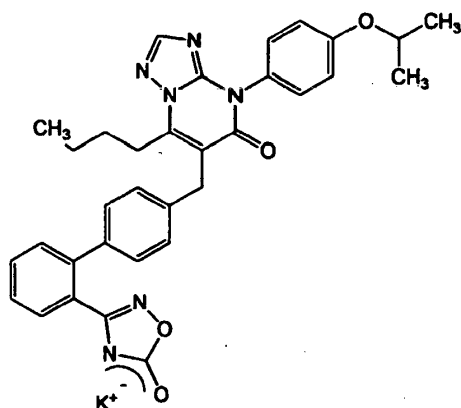


- 5 Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (1,4 g), hidrogenocarbonato de sodio (2,2 g) y dimetilsulfóxido (15 ml) se agitó a 40 °C durante 30 min, se añadió 4'-([4-[4-(1-metiletoxi)fenil]-5-oxo-7-butil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil)bifenil-2-carbonitrilo (0,69 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (15 ml).
- 10 Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,26 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,22 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenosulfato de potasio y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como cristales incoloros (0,31 g, 40 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,79 - 0,92 (m, 3 H), 1,31 (d, J = 6,0 Hz, 6 H), 1,35 - 1,46 (m, 2 H), 1,47 - 1,62 (m, 2 H), 2,93 - 3,04 (m, 2 H), 3,99 (s, 2 H), 4,61 - 4,76 (m, 1 H), 6,99 - 7,06 (m, 2 H), 7,18 - 7,28 (m, 2 H), 7,32 - 7,40 (m, 4 H), 7,45 - 7,58 (m, 2 H), 7,62 - 7,72 (m, 2 H), 8,06 (s, 1 H), 12,40 (s, 1 H)

Ejemplo 47

- 20 Sal de potasio de 7-butil-4-[4-(1-metiletoxi)fenil]-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona



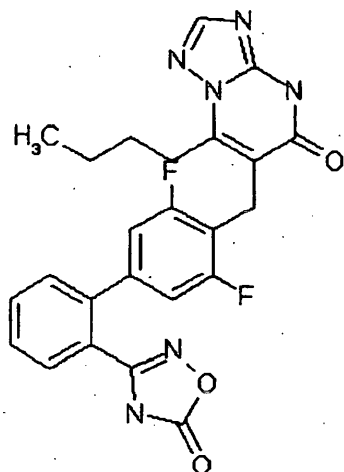
- 25 7-butil-4-[4-(1-metiletoxi)fenil]-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona (0,069 g) se suspendió en alcohol isopropílico (15 ml), se añadió una solución de hidróxido de potasio 2 N (0,066 ml), y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se solidificó con éter diisopropílico para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,051 g, 63 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,88 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,31 (d, J = 6,1 Hz, 6 H), 1,37 - 1,46 (m, 2 H), 1,51 - 1,63 (m, 2 H), 2,95 - 3,08 (m, 2 H), 3,94 (s, 2 H), 4,63 - 4,74 (m, 1 H), 6,97 - 7,08 (m, 2 H), 7,18 - 7,51 (m, 10 H),

8,03 (s, 1 H)

Ejemplo 48

7-butil-6-([3,5-difluoro-2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona



5

Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (0,87 g), hidrogenocarbonato de sodio (1,4 g) y dimetilsulfóxido (10 ml) se agitó a 40 °C durante 30 min, se añadió 4'-[[7-butil-4-(metoximetil)-5-oxo-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]-3',5'-difluorobifenil-2-carbonitrilo (0,39 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (10 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,16 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,14 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenosulfato de potasio y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo que se obtuvo por purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice se disolvió en solución de cloruro de metileno (10 ml), se añadió tribromuro de boro (solución de cloruro de metileno 1,0 M, 2,2 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 día. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como cristales incoloros (0,029 g, 7 %).

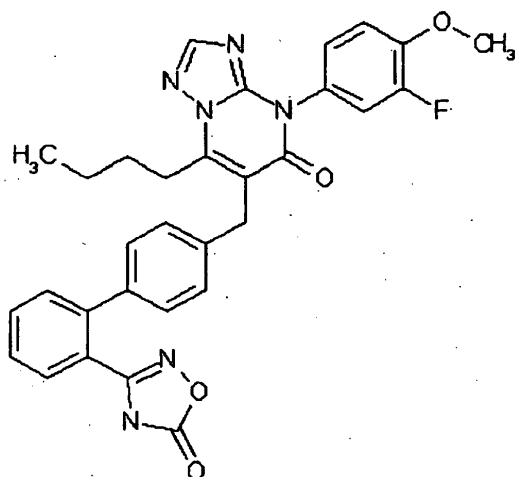
20

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,81 - 0,90 (m, 3 H), 1,30 - 1,52 (m, 4 H) 2,90 - 3,02 (m, 2 H), 3,94 (s, 2 H), 7,01 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 7,48 - 7,75 (m, 4 H), 8,11 (s, 1 H), 12,55 (s a, 1 H), 13,08 (s a, 1 H)

Ejemplo 49

7-butil-4-(3-fluoro-4-metoxifenil)-6-([2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil)[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

25

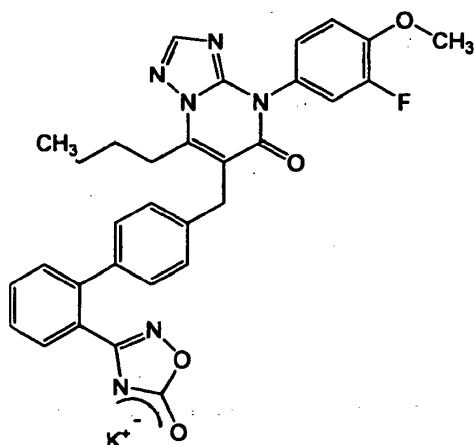


Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (1,6 g), hidrogenocarbonato de sodio (2,6 g) y dimetilsulfóxido (15 ml) se agitó a 40 °C durante 30 min, se añadió 4'-({7-butil-4-[3-fluoro-4-metoxifenil]-5-oxo-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo (0,78 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (15 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,3 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,25 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenosulfato de potasio y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como cristales incoloros (0,46 g, 53 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,82 - 0,90 (m, 3 H) 1,31 - 1,46 (m, 2 H) 1,45 - 1,58 (m, 2 H) 2,94 - 3,05 (m, 2 H) 3,91 (s, 3 H) 3,99 (s, 2 H) 7,23 (d, J = 8,3 Hz, 2 H) 7,28 - 7,39 (m, 4 H) 7,45 - 7,57 (m, 3 H) 7,63 - 7,73 (m, 2 H) 8,08 (s, 1 H) 12,40 (s, 1 H)

Ejemplo 50

Sal de potasio de 7-butil-4-(3-fluoro-4-metoxifenil)-6-{{2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il}metil}[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

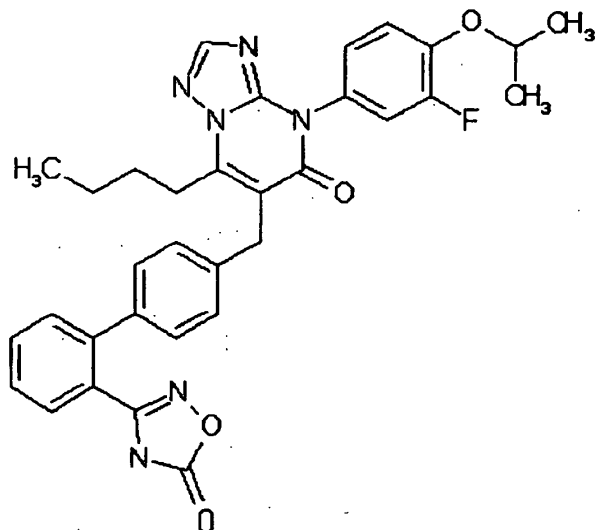


7-butil-4-(3-fluoro-4-metoxifenil)-6-{{2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il}metil}[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona (0,46 g) se suspendió en alcohol isopropílico (15 ml), se añadió una solución de hidróxido de potasio 2 N (0,41 ml), y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se solidificó con éter diisopropílico para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,45 g, 90 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,84 - 0,93 (m, 3 H) 1,33 - 1,49 (m, 2 H) 1,50 - 1,64 (m, 2 H) 2,95 - 3,07 (m, 2 H) 3,91 (s, 3 H) 3,95 (s, 2 H) 7,23 (s, 4 H) 7,25 - 7,53 (m, 7 H) 8,06 (s, 1 H)

Ejemplo 51

7-butil-4-[3-fluoro-4-(1-metiletoxi)fenil]-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

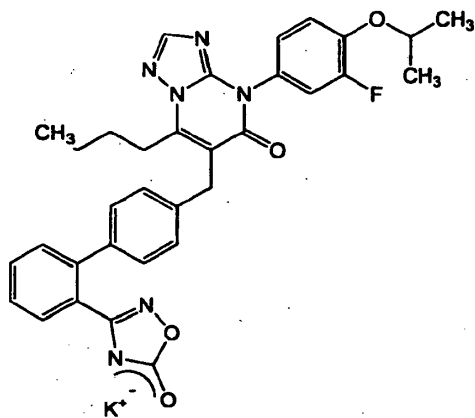


- 5 Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (1,3 g), hidrogenocarbonato de sodio (2,1 g) y dimetilsulfóxido (15 ml) se agitó a 40 °C durante 30 min, se añadió 4'-([7-butil-4-[3-fluoro-4-(1-metiletoxi)fenil]-5-oxo-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil)bifenil-2-carbonitrilo (0,68 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (15 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,25 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,21 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenosulfato de potasio y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como cristales incoloros (0,37 g, 49 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,82 - 0,91 (m, 3 H), 1,31 - 1,44 (m, 8 H), 1,46 - 1,60 (m, 2 H), 2,94 - 3,06 (m, 2 H), 3,99 (s, 2 H), 4,64 - 4,79 (m, 1 H), 7,21 - 7,40 (m, 6 H), 7,40 - 7,59 (m, 3 H), 7,61 - 7,74 (m, 2 H), 8,08 (s, 1 H), 12,39 (s, 1 H)

Ejemplo 52

- 20 Sal de potasio de 7-butil-4-[3-fluoro-4-(1-metiletoxi)fenil]-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

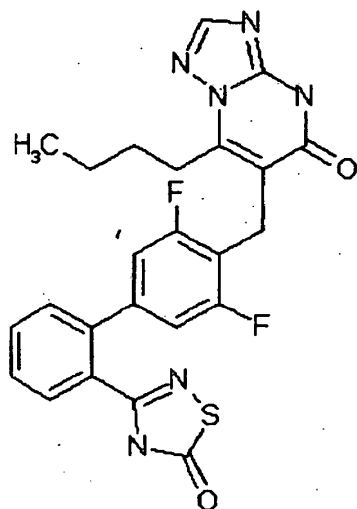


- 25 7-butil-4-[3-fluoro-4-(1-metiletoxi)fenil]-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona (0,37 g) se suspendió en alcohol isopropílico (15 ml), se añadió una solución de hidróxido de potasio 2 N (0,31 ml), y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se solidificó con éter diisopropílico para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,33 g, 84 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,88 (t, $J = 7,3$ Hz, 3 H), 1,33 (d, $J = 6,0$ Hz, 6 H), 1,36 - 1,49 (m, 2 H), 1,49 - 1,64 (m, 2 H), 2,95 - 3,06 (m, 2 H), 3,94 (s, 2 H), 4,65 - 4,78 (m, 1 H), 7,19 - 7,50 (m, 11 H), 8,06 (s, 1 H)

Ejemplo 53

7-butir-6-[[3,5-difluoro-2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-tiadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona



5

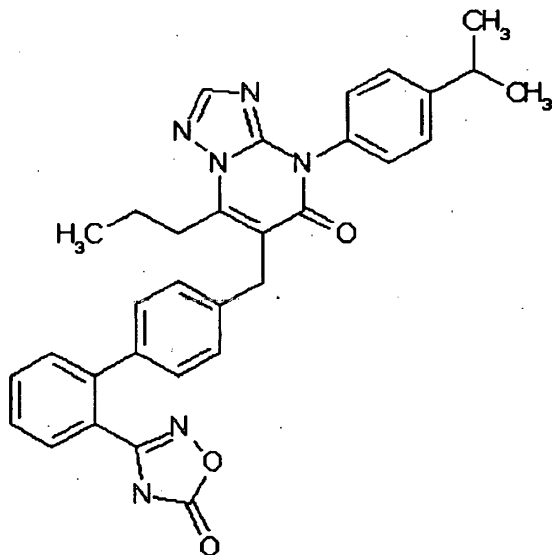
Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (0,89 g), hidrogenocarbonato de sodio (1,4 g) y dimetilsulfóxido (10 ml) se agitó a 40 °C durante 30 min, se añadió 4'-[[7-butir-4-(metoximetil)-5-oxo-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]-3',5'-difluorobifenil-2-carbonitrilo (0,39 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahydrofurano (15 ml). Se añadió tiocarbonildiimidazol (0,18 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahydrofurano (15 ml), complejo de trifluoruro de boro - éter dietílico (0,52 ml) se añadió a 0 °C, y la mezcla se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenosulfato de potasio y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo que se obtuvo por purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice se disolvió en solución de cloruro de metileno (10 ml), se añadió tribromuro de boro (solución de cloruro de metileno 1,0 M, 0,56 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 día. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como cristales incoloros (0,035 g, 9 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,81 - 0,89 (m, 3 H), 1,27 - 1,51 (m, 4 H), 2,89 - 3,01 (m, 2 H), 3,93 (s, 2 H), 6,86 - 6,97 (m, 2 H), 7,49 - 7,60 (m, 2 H), 7,60 - 7,69 (m, 2 H), 8,10 (s, 1 H), 13,01 (s, 1 H), 13,07 (s, 1 H)

25

Ejemplo 54

4-[4-(1-metiletil)fenil]-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

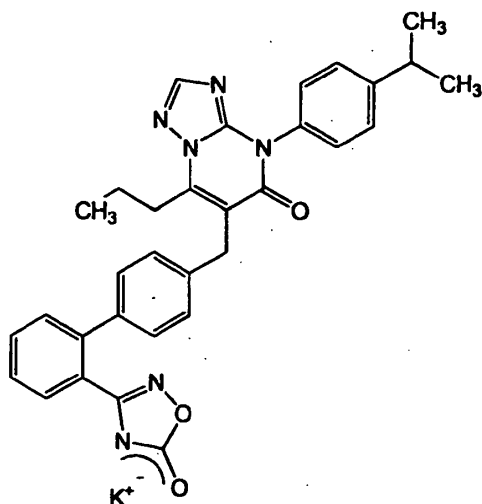


- 5 Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (1,3 g), hidrogenocarbonato de sodio (2,2 g) y dimetilsulfóxido (15 ml) se agitó a 40 °C durante 30 min, se añadió 4'-([4-[4-(1-metiletil)fenil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil)bifenil-2-carbonitrilo (0,63 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (15 ml).
- 10 Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,25 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,21 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenosulfato de potasio y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como cristales incoloros (0,29 g, 42 %).
- 15

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,97 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,26 (d, J = 6,8 Hz, 6 H), 1,52 - 1,68 (m, 2 H), 2,93 - 3,05 (m, 3 H), 4,00 (s, 2 H), 7,23 (d, J = 8,3 Hz, 2 H), 7,32 - 7,44 (m, 6 H), 7,48 - 7,58 (m, 2 H), 7,62 - 7,73 (m, 2 H), 8,06 (s, 1 H), 12,39 (s, 1 H)

Ejemplo 55

- 20 Sal de potasio de 4-[4-(1-metiletil)fenil]-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona



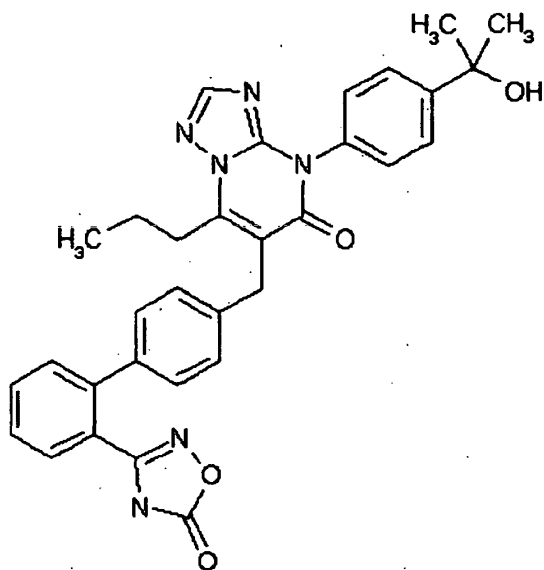
4-[4-(1-metiletil)fenil]-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

a]pirimidin-5(4H)-ona (0,24 g) se suspendió en alcohol isopropílico (10 ml), se añadió una solución de hidróxido de potasio 2 N (0,22 ml), y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se solidificó con éter diisopropílico para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,26 g, 100 %).

5 RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,00 (t, J = 7,5 Hz, 3 H), 1,25 (s, 3 H), 1,27 (s, 3 H), 1,58 - 1,73 (m, 2 H), 2,91 - 3,08 (m, 3 H), 3,95 (s, 2 H), 7,17 - 7,49 (m, 12 H), 8,04 (s, 1 H)

Ejemplo 56

4-[4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona



10 Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (0,97 g), hidrogenocarbonato de sodio (1,7 g) y dimetilsulfóxido (15 ml) se agitó a 40 °C durante 30 min, se añadió 4'-({4-[4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo (0,47 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (10 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,13 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,11 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenosulfato de potasio y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como cristales incoloros (0,13 g, 24 %).

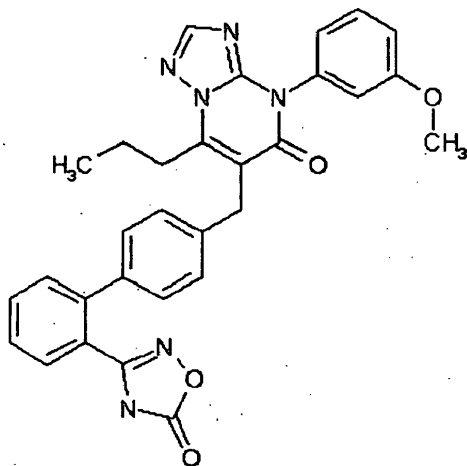
15

20

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,97 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,48 (s, 6 H), 1,55 - 1,68 (m, 2 H), 2,93 - 3,06 (m, 2 H), 4,00 (s, 2 H), 7,23 (d, J = 8,1 Hz, 2 H), 7,33 - 7,41 (m, 4 H), 7,47 - 7,73 (m, 6 H), 8,06 (s, 1 H), 12,39 (s, 1 H)

Ejemplo 57

4-(3-metoxifenil)-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

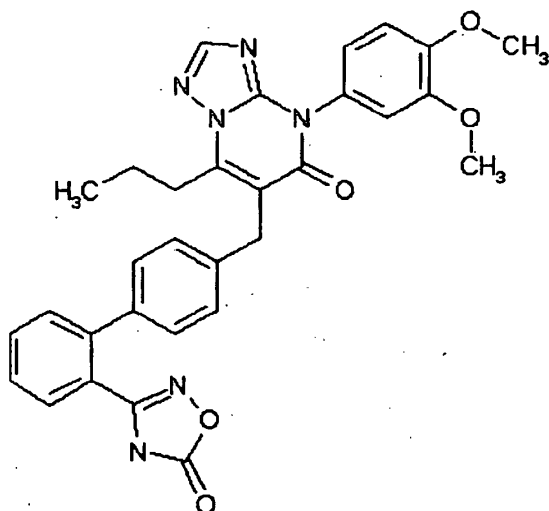


- 5 Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (1,4 g), hidrogenocarbonato de sodio (2,3 g) y dimetilsulfóxido (15 ml) se agitó a 40 °C durante 30 min, se añadió 4'-[[4-(3-metoxifenil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo (0,65 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (15 ml).
- 10 Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,27 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,23 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenosulfato de potasio y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como cristales incoloros (0,34 g, 46 %).
- 15

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,97 (t, J = 7,4 Hz, 3 H), 1,52 - 1,68 (m, 2 H), 2,94 - 3,04 (m, 2 H), 3,77 (s, 3 H), 4,00 (s, 2 H), 7,00 - 7,13 (m, 3 H), 7,23 (d, J = 8,3 Hz, 2 H), 7,33 - 7,58 (m, 5 H), 7,61 - 7,74 (m, 2 H), 8,07 (s, 1 H), 12,40 (s a, 1 H)

Ejemplo 58

- 20 4-(3,4-dimetoxifenil)-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona



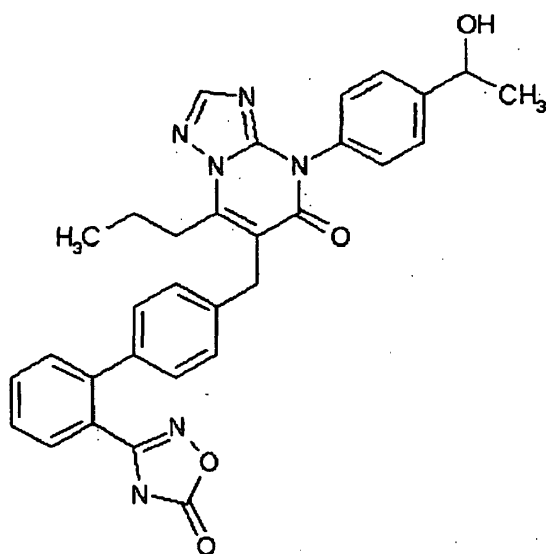
- 25 Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (1,2 g), hidrogenocarbonato de sodio (1,9 g) y dimetilsulfóxido (15 ml) se agitó a 40 °C durante 30 min, se añadió 4'-[[4-(3,4-dimetoxifenil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo (0,58 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de

magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (15 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,22 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,19 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenosulfato de potasio y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como cristales incoloros (0,41 g, 63 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,96 (t, J = 7,5 Hz, 3 H), 1,53 - 1,70 (m, 2 H), 2,92 - 3,05 (m, 2 H), 3,72 (s, 3 H), 3,81 (s, 3 H), 4,00 (s, 2 H), 6,96 - 7,16 (m, 3 H), 7,24 (d, J = 8,3 Hz, 2 H), 7,37 (d, J = 8,3 Hz, 2 H), 7,47 - 7,59 (m, 2 H), 7,62 - 7,74 (m, 2 H), 8,07 (s, 1 H), 12,40 (s a, 1 H)

Ejemplo 59

4-[4-(1-hidroxietil)fenil]-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

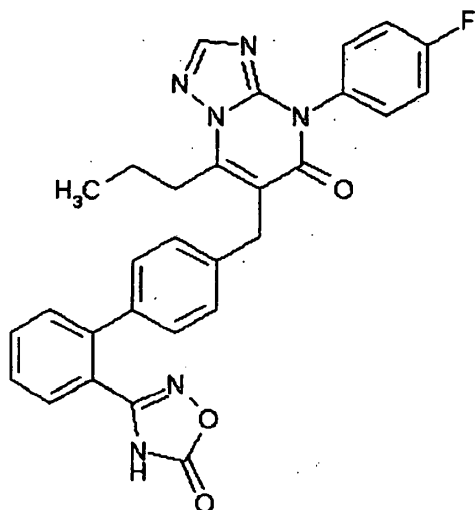


Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (0,83 g), hidrogenocarbonato de sodio (1,4 g) y dimetilsulfóxido (10 ml) se agitó a 50 °C durante 30 min, se añadió 4'-([4-[4-(1-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]etil)fenil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil)bifenil-2-carbonitrilo (0,49 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 20 h. Después de dejar que se enfriara a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo y agua, y la capa orgánica se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, y se disolvió en tetrahidrofurano (15 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,16 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,13 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con ácido clorhídrico 1 N y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (15 ml). Se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (solución de tetrahidrofurano 1 M, 2 ml), y la mezcla se agitó a 50 °C durante 3 h. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo que se obtuvo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como cristales incoloros (0,2 g, 44 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,97 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,37 (d, J = 6,4 Hz, 3 H), 1,52 - 1,69 (m, 2 H), 2,94 - 3,04 (m, 2 H), 4,00 (s, 2 H), 4,73 - 4,85 (m, 1 H), 5,29 (d, J = 4,1 Hz, 1 H), 7,23 (d, J = 8,3 Hz, 2 H), 7,34 - 7,43 (m, 4 H), 7,46 - 7,59 (m, 4 H), 7,63 - 7,72 (m, 2 H), 8,06 (s, 1 H), 12,39 (s, 1 H)

Ejemplo 60

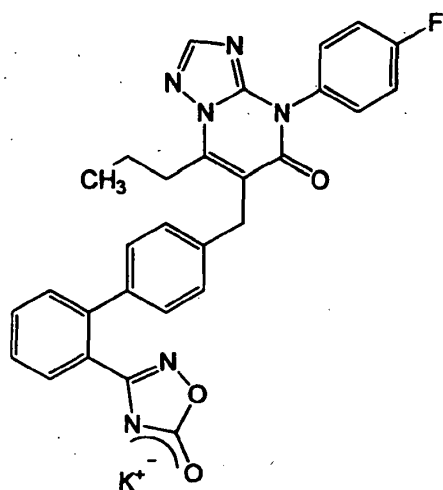
4-(4-fluorofenil)-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona



- 5 Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (1,3 g), hidrogenocarbonato de sodio (2,1 g) y dimetilsulfóxido (15 ml) se agitó a 40 °C durante 30 min, se añadió 4'-[[4-(4-fluorofenil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo (0,57 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (15 ml). Se
- 10 añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,24 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,2 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenosulfato de potasio y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como cristales incoloros (0,36 g, 55 %).
- 15 RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,97 (t, J = 7,5 Hz, 3 H), 1,52 - 1,70 (m, 2 H), 2,94 - 3,06 (m, 2 H), 4,00 (s, 2 H), 7,23 (d, J = 8,3 Hz, 2 H), 7,33 - 7,44 (m, 4 H), 7,46 - 7,60 (m, 4 H), 7,62 - 7,75 (m, 2 H), 8,08 (s, 1 H), 12,39 (s a, 1 H)

Ejemplo 61

Sal de potasio de 4-(4-fluorofenil)-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

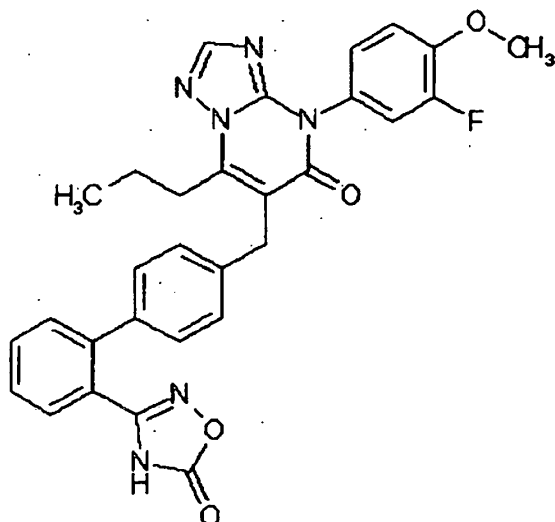


20 4-(4-fluorofenil)-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona (0,36 g) se suspendió en alcohol isopropílico (15 ml), se añadió una solución de hidróxido de potasio 2 N (0,34 ml), y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se solidificó con éter diisopropílico para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,3 g, 79 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,00 (t, $J = 7,4$ Hz, 3 H), 1,59 - 1,73 (m, 2 H), 2,97 - 3,06 (m, 2 H), 3,95 (s, 2 H), 7,20 - 7,49 (m, 10 H), 7,54 - 7,61 (m, 2 H), 8,05 (s, 1 H)

Ejemplo 62

5 4-(3-fluoro-4-metoxifenil)-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

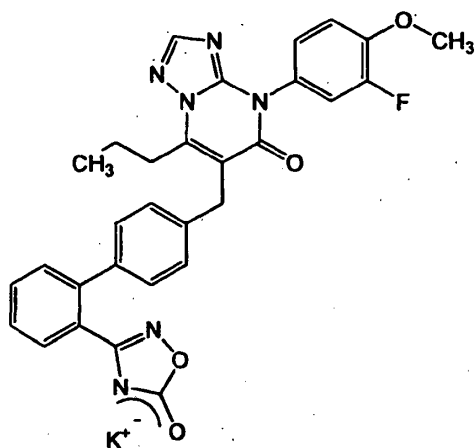


10 Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (1,3 g), hidrogenocarbonato de sodio (2,1 g) y dimetilsulfóxido (15 ml) se agitó a 40 °C durante 30 min, se añadió 4'-[[4-(3-fluoro-4-metoxifenil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo (0,6 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (15 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,24 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,2 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenosulfato de potasio y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como cristales incoloros (0,4 g, 60 %).

15 RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,96 (t, $J = 7,3$ Hz, 3 H), 1,52 - 1,67 (m, 2 H), 2,90 - 3,04 (m, 2 H), 3,91 (s, 3 H), 4,01 (s, 2 H), 7,23 (d, $J = 8,1$ Hz, 2 H), 7,28 - 7,33 (m, 2 H), 7,37 (d, $J = 8,3$ Hz, 2 H), 7,43 - 7,59 (m, 3 H), 7,62 - 7,74 (m, 2 H), 8,08 (s, 1 H), 12,39 (s, 1 H)

20 Ejemplo 63

Sal de potasio de 4-(3-fluoro-4-metoxifenil)-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona



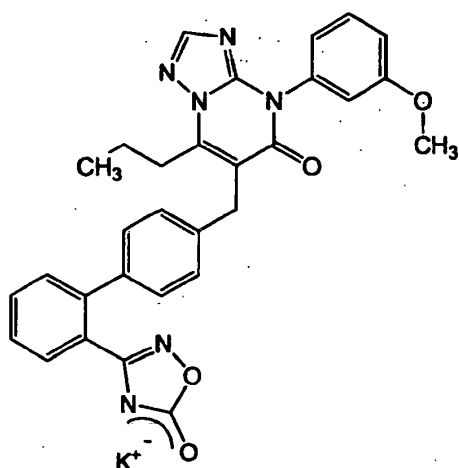
25 4-(3-fluoro-4-metoxifenil)-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona (0,4 g) se suspendió en alcohol isopropílico (15 ml), se añadió una solución de hidróxido de

potasio 2 N (0,37 ml), y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se solidificó con éter diisopropílico para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,34 g, 80 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,00 (t, J = 7,4 Hz, 3 H), 1,59 - 1,72 (m, 2 H), 2,94 - 3,06 (m, 2 H), 3,91 (s, 3 H), 3,95 (s, 2 H), 7,19 - 7,52 (m, 11 H), 8,06 (s, 1 H)

5 Ejemplo 64

Sal de potasio de 4-(3-metoxifenil)-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

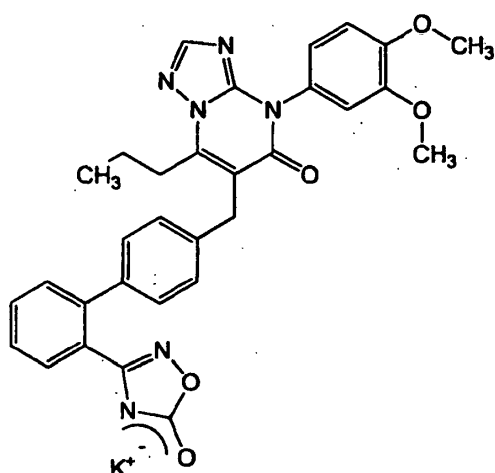


- 10 4-(3-metoxifenil)-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona (0,29 g) se suspendió en alcohol isopropílico (15 ml), se añadió una solución de hidróxido de potasio 2 N (0,27 ml), y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se solidificó con éter diisopropílico para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,3 g, 100 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,00 (t, J = 7,4 Hz, 3 H), 1,57 - 1,73 (m, 2 H), 2,97 - 3,06 (m, 2 H), 3,77 (s, 3 H), 3,95 (s, 2 H), 7,06 (dd, J = 8,1, 3,4 Hz, 2 H), 7,13 (t, J = 2,2 Hz, 1 H), 7,20 - 7,48 (m, 9 H), 8,05 (s, 1 H)

15 Ejemplo 65

Sal de potasio de 4-(3,4-dimetoxifenil)-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

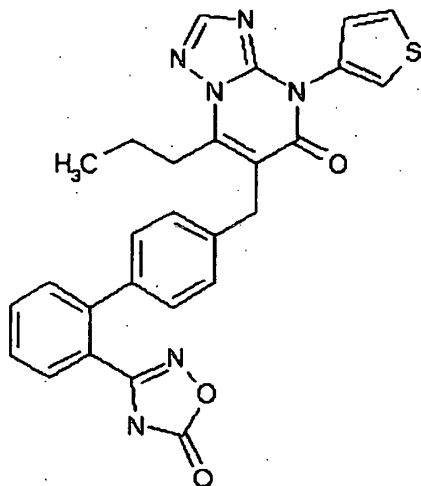


- 20 4-(3,4-dimetoxifenil)-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona (0,36 g) se suspendió en alcohol isopropílico (15 ml), se añadió una solución de hidróxido de potasio 2 N (0,32 ml), y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se solidificó con éter diisopropílico para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,36 g, 94 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,99 (t, J = 7,5 Hz, 3 H), 1,57 - 1,73 (m, 2 H), 2,95 - 3,07 (m, 2 H), 3,72 (s, 3 H), 3,82 (s, 3 H), 3,95 (s, 2 H), 6,97 - 7,10 (m, 2 H), 7,13 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 7,21 - 7,50 (m, 8 H), 8,04 (s, 1 H)

Ejemplo 66

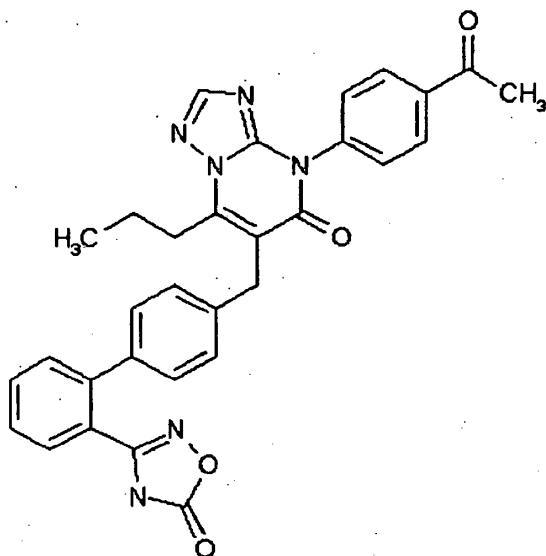
6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil-4-(tiofen-3-il)[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona



- 5 Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (1,2 g), hidrogenocarbonato de sodio (1,9 g) y dimetilsulfóxido (15 ml) se agitó a 40 °C durante 30 min, se añadió 4'-[(5-oxo-7-propil-4-tiofen-3-il-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo (0,52 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (15 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,22 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,19 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenosulfato de potasio y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como cristales incoloros (0,2 g, 33 %).
- 10
- 15 RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,96 (t, J = 7,6 Hz, 3 H), 1,52 - 1,70 (m, 2 H), 2,94 - 3,05 (m, 2 H), 4,00 (s, 2 H), 7,20 - 7,29 (m, 3 H), 7,33 - 7,39 (m, 2 H), 7,47 - 7,58 (m, 2 H), 7,63 - 7,72 (m, 3 H), 7,79 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 8,11 (s, 1 H), 12,38 (s a, 1 H)

Ejemplo 67

- 20 4-(4-acetilfenil)-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona



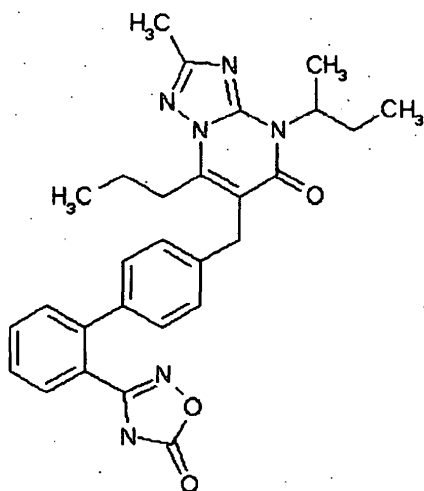
A una solución (10 ml) de 4-[4-(1-hidroxietil)fenil]-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona (0,05 g) en metanol se añadió borohidruro de sodio (0,039 g), y la

mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después de la evaporación del disolvente a presión reducida, el residuo se extrajo con agua y acetato de etilo. La capa de acetato de etilo obtenida se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,036 g, 72 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,97 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,51 - 1,69 (m, 2 H), 2,65 (s, 3 H), 2,92 - 3,07 (m, 2 H), 4,02 (s, 2 H), 7,24 (d, J = 8,0 Hz, 2 H), 7,38 (d, J = 8,0 Hz, 2 H), 7,47 - 7,61 (m, 2 H), 7,61 - 7,73 (m, 4 H), 8,03 - 8,17 (m, 3 H), 12,38 (s a, 1 H)

Ejemplo 68

- 10 2-metil-4-(1-metilpropil)-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

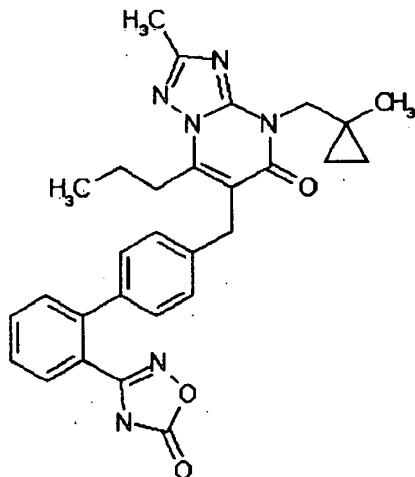


Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (0,85 g), hidrogenocarbonato de sodio (1,4 g) y dimetilsulfóxido (10 ml) se agitó a 40 °C durante 30 min, se añadió 4'-[(2-metil-4-(1-metilpropil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo (0,36 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (10 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,16 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,13 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenosulfato de potasio y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como cristales incoloros (0,064 g, 16 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,75 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 0,91 (t, J = 7,5 Hz, 3 H), 1,45 - 1,60 (m, 5 H), 1,78 - 1,93 (m, 1 H), 2,07 - 2,25 (m, 1 H), 2,35 (s, 3 H), 2,83 - 2,93 (m, 2 H), 3,95 (s, 2 H), 4,93 - 5,11 (m, 1 H), 7,20 - 7,31 (m, 4 H), 7,48 - 7,58 (m, 2 H); 7,61 - 7,74 (m, 2 H), 12,37 (s a, 1 H)

Ejemplo 69

2-metil-4-[(1-metilciclopropil)metil]-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

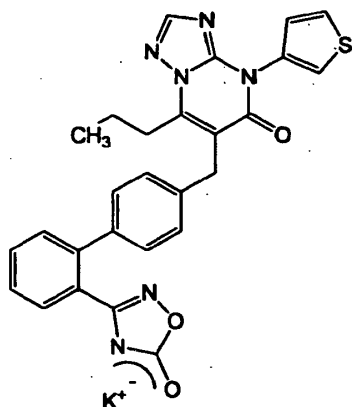


- 5 Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (0,83 g), hidrogenocarbonato de sodio (1,3 g) y dimetilsulfóxido (10 ml) se agitó a 40 °C durante 30 min, se añadió 4'-([2-metil-4-[(1-metilciclopropil)metil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil)bifenil-2-carbonitrilo (0,36 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (10 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,16 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,13 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenosulfato de potasio y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como cristales incoloros (0,16 g, 40 %).

RMN de ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 0,25 - 0,31 (m, 2 H), 0,71 - 0,78 (m, 2 H), 0,92 (t, $J = 7,2$ Hz, 3 H), 0,99 (s, 3 H), 1,49 - 1,60 (m, 2 H), 2,34 (s, 3 H), 2,86 - 2,95 (m, 2 H), 3,96 (s, 2 H), 4,06 (s, 2 H), 7,19 - 7,25 (m, 2 H), 7,26 - 7,34 (m, 2 H), 7,47 - 7,59 (m, 2 H), 7,61 - 7,72 (m, 2 H), 12,37 (s a, 1 H)

Ejemplo 70

- 20 Sal de potasio de 6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil-4-(tiofen-3-il)[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

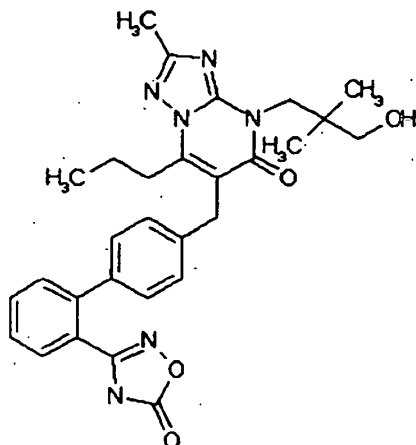


- 25 6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil-4-(tiofen-3-il)[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona (0,2 g) se suspendió en alcohol isopropílico (10 ml), se añadió una solución de hidróxido de potasio 2 N (0,19 ml), y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se solidificó con éter diisopropílico para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,18 g, 86 %).

RMN de ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1,00 (t, $J = 7,6$ Hz, 3 H), 1,56 - 1,75 (m, 2 H), 2,95 - 3,08 (m, 2 H), 3,95 (s, 2 H), 7,20 - 7,50 (m, 9 H), 7,65 (dd, $J = 5,3, 3,2$ Hz, 1 H), 7,81 (dd, $J = 3,2, 1,3$ Hz, 1 H), 8,09 (s, 1 H)

Ejemplo 71

4-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-2-metil-6-{{[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil}-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

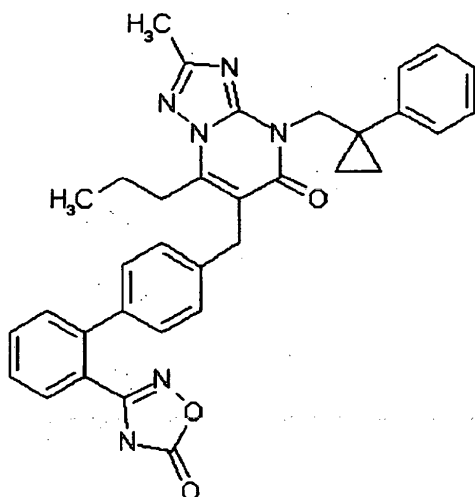


- 5 Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (0,92 g), hidrogenocarbonato de sodio (1,51 g) y dimetilsulfóxido (10 ml) se agitó a 50 °C durante 30 min, se añadió 4'-[[4-(3-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]-2,2-dimetilpropil)-2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo (0,5 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 20 h. Después de dejar que se enfriara a temperatura ambiente, se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, y se disolvió en tetrahidrofurano (15 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,17 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,15 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con ácido clorhídrico 1 N y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (15 ml). Se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (solución de tetrahidrofurano 1 M, 2,2 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo y agua, y la capa orgánica se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo que se obtuvo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como un sólido amorfo incoloro (0,26 g, 56 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,84 - 0,96 (m, 9 H), 1,48 - 1,64 (m, 2 H), 2,34 (s, 3 H), 2,85 - 2,95 (m, 2 H), 3,08 - 3,15 (m, 2 H), 3,96 (s, 2 H), 4,02 (s, 2 H), 4,86 (t, J = 6,3 Hz, 1 H), 7,19 - 7,24 (m, 2 H), 7,26 - 7,32 (m, 2 H), 7,53 (dd, J = 17,7, 7,0 Hz, 2 H), 7,62 - 7,72 (m, 2 H), 12,37 (s a, 1 H)

Ejemplo 72

- 25 2-metil-6-{{[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil}-4-[(1-fenilciclopropil)metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

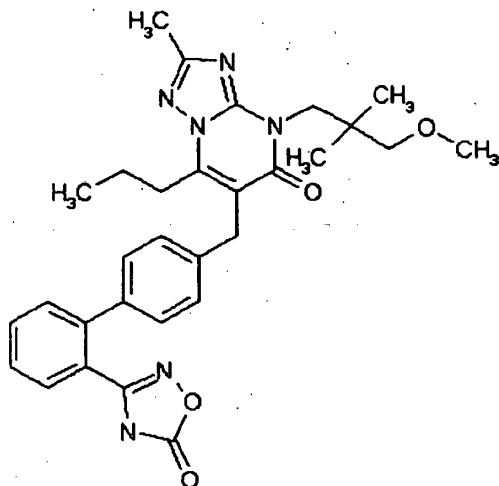


Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (0,88 g), hidrogenocarbonato de sodio (1,4 g) y dimetilsulfóxido (15 ml) se agitó a 40 °C durante 30 min, se añadió 4'-([2-metil-5-oxo-4-[(1-fenilciclopropil)metil]-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil)bifenil-2-carbonitrilo (0,43 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (10 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,16 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,14 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenosulfato de potasio y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como cristales incoloros (0,069 g, 14 %).

RMN de ^1H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 0,89 - 0,99 (m, 2 H) 1,05 (t, J = 7,3 Hz, 3 H) 1,67 - 1,83 (m, 2 H) 2,51 (s, 3 H) 3,10 - 3,19 (m, 2 H) 3,99 (s, 2 H) 4,54 (s, 2 H) 7,07 - 7,39 (m, 10 H) 7,47 - 7,67 (m, 2 H) 7,84 - 7,91 (m, 1 H)

Ejemplo 73

4-(3-metoxi-2,2-dimetilpropil)-2-metil-6-([2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil)-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

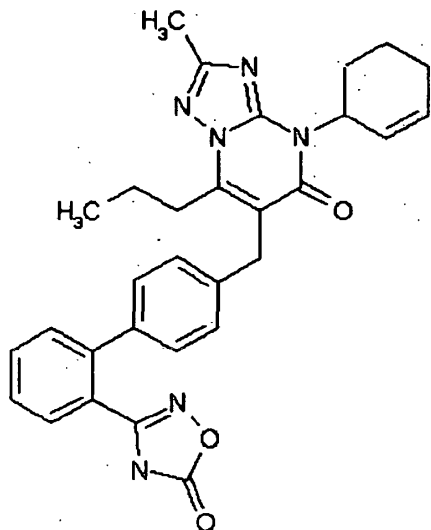


A una solución (10 ml) de 4'-([4-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil)bifenil-2-carbonitrilo (0,24 g) en cloruro de metileno se añadieron ácido tetrafluorobórico (solución acuosa al 42 %, 0,15 ml) y trimetilsilildiazometano (solución de hexano 2 M, 0,51 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo que se obtuvo por cromatografía en columna sobre gel de sílice se disolvió en dimetilsulfóxido (5 ml), y la mezcla se añadió a una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (0,33 g), hidrogenocarbonato de sodio (0,53 g) y dimetilsulfóxido (5 ml), que se había agitado por adelantado a 40 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 16 h, y se diluyó con acetato de etilo, y la mezcla se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (10 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,061 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,052 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenosulfato de potasio y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como cristales incoloros (0,082 g, 30 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,86 - 0,95 (m, 9 H) 1,46 - 1,61 (m, 2 H) 2,34 (s, 3 H) 2,85 - 2,95 (m, 2 H) 3,13 (s, 5 H) 3,95 (s, 2 H) 4,08 (s, 2 H) 7,18 - 7,24 (m, 2 H) 7,26 - 7,32 (m, 2 H) 7,46 - 7,57 (m, 2 H) 7,61 - 7,73 (m, 2 H) 12,37 (s a, 1 H)

Ejemplo 74

4-(ciclohex-2-en-1-il)-2-metil-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

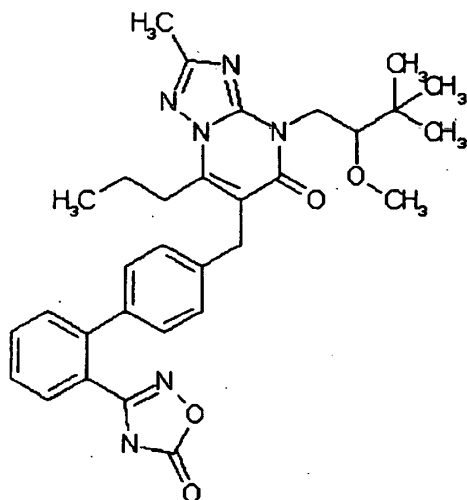


- 5 Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (0,67 g), hidrogenocarbonato de sodio (1,1 g) y dimetilsulfóxido (15 ml) se agitó a 40 °C durante 30 min, se añadió 4'-[4-(ciclohex-2-en-1-il)-2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil)bifenil-2-carbonitrilo (0,3 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (10 ml).
- 10 Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,13 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,11 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenosulfato de potasio y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como cristales incoloros (0,15 g, 43 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,92 (t, J = 7,3 Hz, 3 H) 1,45 - 2,17 (m, 6 H) 2,31 - 2,45 (m, 5 H) 2,82 - 2,94 (m, 2 H) 3,93 (s, 2 H) 5,49 - 5,64 (m, 2 H) 5,75 - 5,84 (m, 1 H) 7,18 - 7,26 (m, 2 H) 7,28 - 7,33 (m, 2 H) 7,47 - 7,59 (m, 2 H) 7,61 - 7,72 (m, 2 H) 12,38 (s a, 1 H)

Ejemplo 75

- 20 4-(2-metoxi-3,3-dimetilbutil)-2-metil-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona



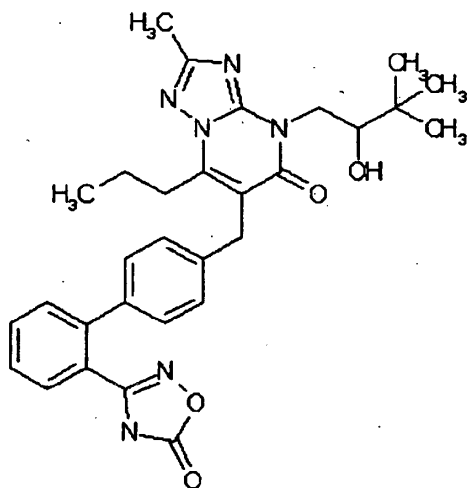
Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (0,47 g), hidrogenocarbonato de sodio (0,76 g) y dimetilsulfóxido (10 ml) se agitó a 40 °C durante 30 min, se añadió 4'-[4-(2-metoxi-3,3-dimetilbutil)-2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-

dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo (0,22 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (10 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,087 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,074 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenosulfato de potasio y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como cristales incoloros (0,058 g, 23 %).

- 10 RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,87 - 0,99 (m, 12 H) 1,47 - 1,64 (m, 2 H) 2,37 (s, 3 H) 2,88 - 2,99 (m, 2 H) 3,00 (s, 3 H) 3,42 (dd, J = 9,5, 3,1 Hz, 1 H) 3,93 - 4,00 (m, 2 H) 4,08 (dd, J = 13,4, 2,8 Hz, 1 H) 4,34 (dd, J = 13,4, 9,6 Hz, 1 H) 7,18 - 7,24 (m, 2 H) 7,26 - 7,32 (m, 2 H) 7,46 - 7,60 (m, 2 H) 7,61 - 7,75 (m, 2 H) 12,37 (s a, 1 H)

Ejemplo 76

- 15 4-(2-hidroxi-3,3-dimetilbutil)-2-metil-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

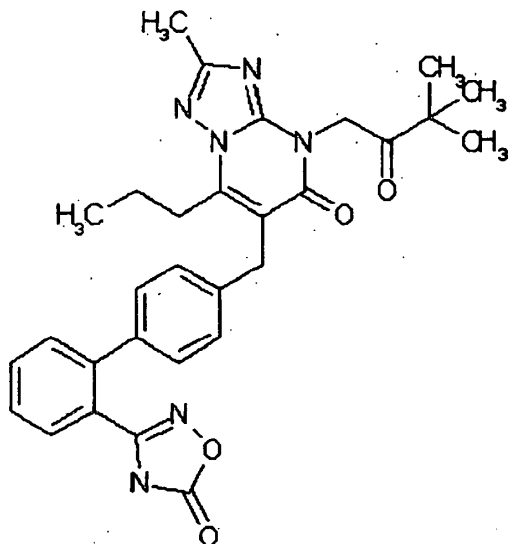


- Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (1,6 g), hidrogenocarbonato de sodio (2,5 g) y dimetilsulfóxido (10 ml) se agitó a 50 °C durante 30 min, se añadió 4'-[[4-(2-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]-3,3-dimetilbutil)-2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo (0,9 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 20 h. Después de dejar que se enfriara a temperatura ambiente, se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, y se disolvió en tetrahidrofurano (15 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,29 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,25 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con ácido clorhídrico 1 N y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (15 ml). Se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (solución de tetrahidrofurano 1 M, 7,5 ml) y la mezcla se agitó a 70 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo y agua, y la capa orgánica se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo que se obtuvo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como un sólido amorfo incoloro (0,59 g, 72 %).

- 35 RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,88 - 0,97 (m, 12 H), 1,48 - 1,63 (m, 2 H), 2,35 (s, 3 H), 2,81 - 2,96 (m, 2 H), 3,66 - 3,76 (m, 1 H), 3,95 (s, 2 H), 3,97 - 4,06 (m, 1 H), 4,26 (dd, J = 12,9, 10,3 Hz, 1 H), 4,70 (d, J = 5,5 Hz, 1 H), 7,18 - 7,25 (m, 2 H), 7,26 - 7,33 (m, 2 H), 7,44 - 7,59 (m, 2 H), 7,61 - 7,73 (m, 2 H), 12,39 (s a, 1 H)

Ejemplo 77

4-(3,3-dimetil-2-oxobutil)-2-metil-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

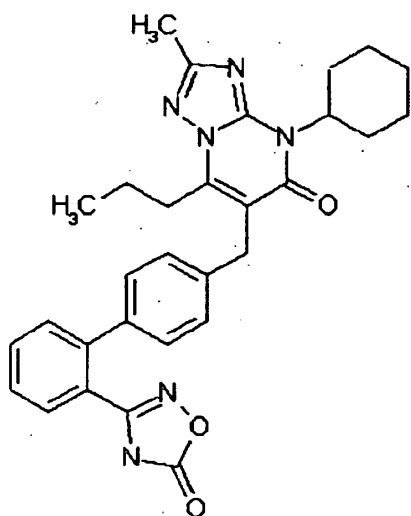


- 5 Una mezcla de 4-(2-hidroxi-3,3-dimetilbutil)-2-metil-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona (0,52 g), reactivo de Dess-Martin (0,81 g) y acetonitrilo (15 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se añadieron hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado y tiosulfato de sodio-pentahidrato a la mezcla de reacción, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como un sólido amorfo incoloro (0,43 g, 85 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,93 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,22 (s, 9 H), 1,48 - 1,64 (m, 2 H), 2,32 (s, 3 H), 2,94 (dd, J = 9,0, 6,6 Hz, 2 H), 3,95 (s, 2 H), 5,16 (s, 2 H), 7,25 (c, J = 8,4 Hz, 4 H), 7,47 - 7,58 (m, 2 H), 7,63 - 7,72 (m, 2 H), 12,37 (s, 1 H)

Ejemplo 78

4-ciclohexil-2-metil-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona



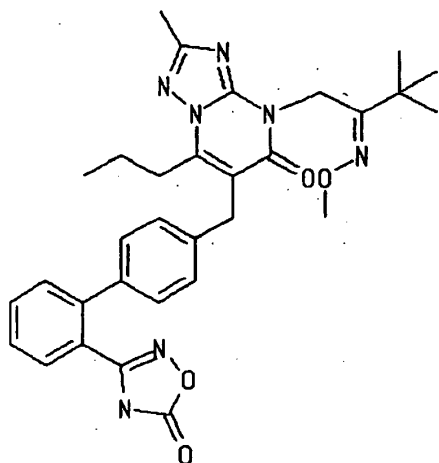
- 20 A una solución (10 ml) de 4'-(4-(ciclohex-2-en-1-il)-2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-ilmetil)bifenil-2-carbonitrilo (0,59 g) en acetato de etilo se añadió paladio al 10 % sobre carbono (que contenía agua en un 50 %, 0,1 g), y la mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, el material no soluble se retiró por filtración a través de celite, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se añadió a una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (1,1 g), hidrogenocarbonato de

sodio (1,8 g) y dimetilsulfóxido (5 ml), que se había agitado a 40 °C durante 30 min por adelantado, y la mezcla se agitó a 90 °C durante 18 h. Después de dejar que se enfriara a temperatura ambiente, se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó. El residuo se disolvió en tetrahidrofurano (15 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,21 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,18 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con ácido clorhídrico 1 N y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como un sólido amorfo incoloro (0,35 g, 62 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,92 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,10 - 1,44 (m, 3 H), 1,46 - 1,58 (m, 2 H), 1,58 - 1,71 (m, 3 H), 1,75 - 1,89 (m, 2 H), 2,35 (s, 3 H), 2,41 - 2,56 (m, 2 H), 2,83 - 2,94 (m, 2 H), 3,93 (s, 2 H), 4,77 - 4,93 (m, 1 H), 7,17 - 7,24 (m, 2 H), 7,25 - 7,32 (m, 2 H), 7,46 - 7,60 (m, 2 H), 7,61 - 7,74 (m, 2 H), 12,37 (s, 1 H)

Ejemplo 79

4-[(2Z)-2-(metoxiimino)-3,3-dimetilbutil]-2-metil-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

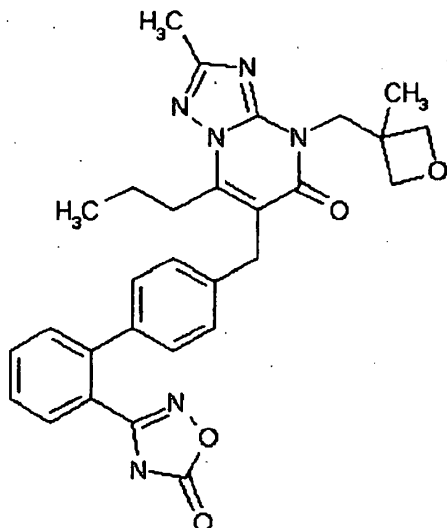


Una mezcla de 4-(3,3-dimetil-2-oxobutil)-2-metil-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona (0,3 g), clorhidrato de (aminoxil)metano (0,93 g) y piridina (10 ml) se agitó a 110 °C durante 16 h. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se ajustó a pH 4 con ácido clorhídrico 1 N. La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo que se obtuvo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como cristales incoloros (0,16 g, 49 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,87 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,17 (s, 9 H), 1,44 - 1,61 (m, 2 H), 2,34 (s, 3 H), 2,85 - 2,98 (m, 2 H), 3,36 (s, 3 H), 3,94 (s, 2 H), 4,91 (s, 2 H), 7,16 - 7,31 (m, 4 H), 7,45 - 7,59 (m, 2 H), 7,61 - 7,73 (m, 2 H), 12,37 (s, 1 H)

Ejemplo 80

2-metil-4-[(3-metiloxetan-3-il)metil]-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

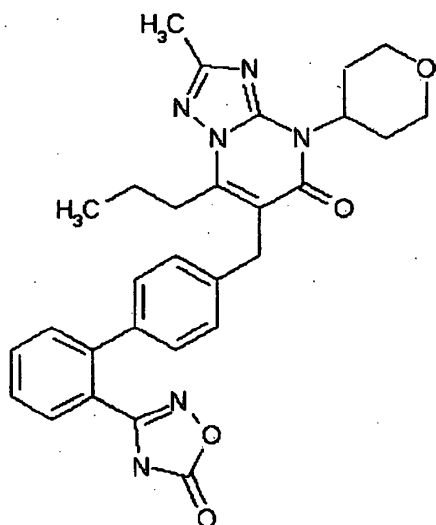


- 5 Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (0,67 g), hidrogenocarbonato de sodio (1,1 g) y dimetilsulfóxido (10 ml) se agitó a 40 °C durante 30 min, se añadió 4'-[(2-metil-4-[(3-metiloxetan-3-il)metil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil)bifenil-2-carbonitrilo (0,3 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (10 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,12 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,11 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenosulfato de potasio y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como cristales incoloros (0,079 g, 23 %).

RMN de ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 0,92 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,25 (s, 3 H), 1,45 - 1,63 (m, 2 H), 2,34 (s, 3 H), 2,87 - 2,95 (m, 2 H), 3,96 (s, 2 H), 4,14 (d, J = 6,0 Hz, 2 H), 4,28 (s, 2 H), 4,66 (d, J = 6,0 Hz, 2 H), 7,18 - 7,24 (m, 2 H), 7,26 - 7,32 (m, 2 H), 7,46 - 7,59 (m, 2 H), 7,62 - 7,72 (m, 2 H), 12,37 (s, 1 H)

Ejemplo 81

- 20 2-metil-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona



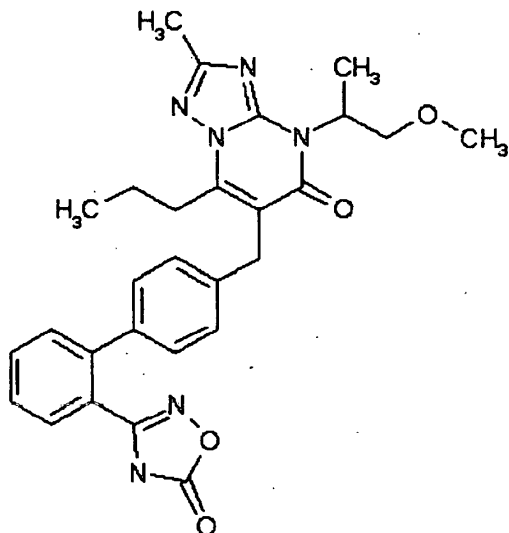
Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (0,83 g), hidrogenocarbonato de sodio (1,3 g) y dimetilsulfóxido (10 ml) se

agitó a 40 °C durante 30 min, se añadió 4'-[[2-metil-5-oxo-7-propil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo (0,37 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (10 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,16 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,13 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenosulfato de potasio y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como cristales incoloros (0,23 g, 55 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,92 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,46 - 1,63 (m, 4 H), 2,37 (s, 3 H), 2,66 - 2,93 (m, 4 H), 3,43 (t, J = 11,3 Hz, 2 H), 3,90 - 4,02 (m, 4 H), 5,05 - 5,20 (m, 1 H), 7,19 - 7,24 (m, 2 H), 7,27 - 7,33 (m, 2 H), 7,45 - 7,59 (m, 2 H), 7,61 - 7,74 (m, 2 H), 12,37 (s, 1 H)

Ejemplo 82

4-(2-metoxi-1-metiletil)-2-metil-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

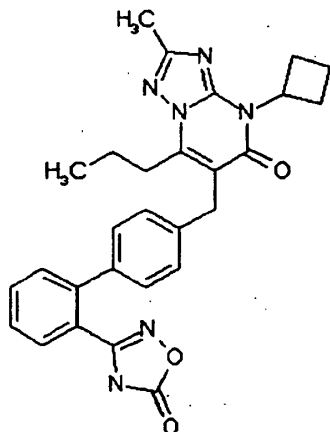


Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (1,4 g), hidrogenocarbonato de sodio (2,3 g) y dimetilsulfóxido (15 ml) se agitó a 40 °C durante 30 min, se añadió 4'-[[4-(2-metoxi-1-metiletil)-2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo (0,63 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (15 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,27 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,23 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenosulfato de potasio y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como cristales incoloros (0,39 g, 55 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,92 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,45 (d, J = 7,0 Hz, 3 H), 1,47 - 1,60 (m, 2 H), 2,35 (s, 3 H), 2,82 - 2,96 (m, 2 H), 3,18 (s, 3 H), 3,57 (dd, J = 10,0, 5,5 Hz, 1 H), 3,94 (s, 2 H), 4,16 (t, J = 9,7 Hz, 1 H), 5,29 (s, 1 H), 7,19 - 7,31 (m, 4 H), 7,44 - 7,58 (m, 2 H), 7,60 - 7,74 (m, 2 H), 12,37 (s, 1 H)

Ejemplo 83

4-ciclobutil-2-metil-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

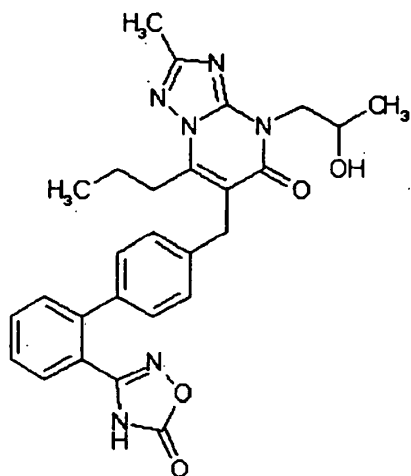


- 5 Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (1,4 g), hidrogenocarbonato de sodio (2,2 g) y dimetilsulfóxido (15 ml) se agitó a 40 °C durante 30 min, se añadió 4'-[(4-ciclobutil-2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo (0,58 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (15 ml).
- 10 Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,26 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,22 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenosulfato de potasio y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como cristales incoloros (0,38 g, 57 %).
- 15

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,92 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,46 - 1,61 (m, 2 H), 1,68 - 1,97 (m, 2 H), 2,08 - 2,25 (m, 2 H), 2,38 (s, 3 H), 2,81 - 2,94 (m, 2 H), 3,03 - 3,19 (m, 2 H), 3,92 (s, 2 H), 5,32 - 5,51 (m, 1 H), 7,18 - 7,25 (m, 2 H), 7,24 - 7,34 (m, 2 H), 7,44 - 7,59 (m, 2 H), 7,60 - 7,74 (m, 2 H), 12,37 (s a, 1 H)

Ejemplo 84

- 20 4-(2-hidroxipropil)-2-metil-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona



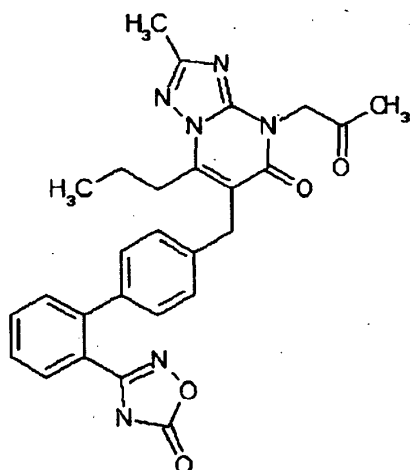
- 25 Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (1,6 g), hidrogenocarbonato de sodio (2,5 g) y dimetilsulfóxido (10 ml) se agitó a 50 °C durante 30 min, se añadió 4'-[[4-(2-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]-3,3-dimetilbutil)-2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo (0,9 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 20 h. Después de dejar que se enfriara a temperatura ambiente, se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el

residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, y se disolvió en tetrahidrofurano (15 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,29 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,25 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con ácido clorhídrico 1 N y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (15 ml). Se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (solución de tetrahidrofurano 1 M, 7,5 ml) y la mezcla se agitó a 70 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo y agua, y la capa orgánica se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo que se obtuvo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como un sólido amorfo incoloro (0,59 g, 72 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,92 (t, J = 7,5 Hz, 3 H), 1,09 (d, J = 5,8 Hz, 3 H), 1,47 - 1,62 (m, 2 H), 2,34 (s, 3 H), 2,84 - 2,93 (m, 2 H), 3,86 - 3,97 (m, 3 H), 4,09 - 4,20 (m, 2 H), 4,83 (d, J = 4,7 Hz, 1 H), 7,17 - 7,24 (m, 2 H), 7,26 - 7,33 (m, 2 H), 7,47 - 7,59 (m, 2 H), 7,62 - 7,72 (m, 2 H), 12,38 (s, 1 H)

Ejemplo 85

2-metil-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-4-(2-oxopropil)-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

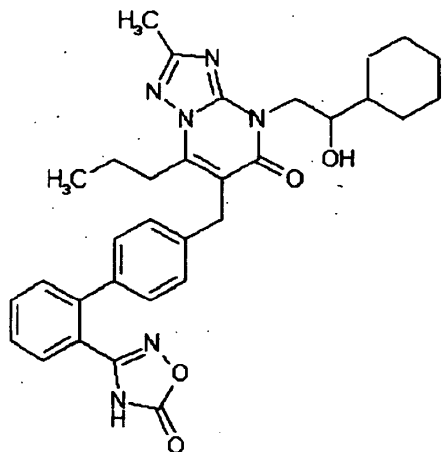


Una mezcla de 4-(2-hidroxipropil)-2-metil-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona (0,42 g), reactivo de Dess-Martin (0,71 g) y acetonitrilo (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se añadieron hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado y tiosulfato de sodio-pentahidrato a la mezcla de reacción, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como cristales incoloros (0,26 g, 62 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,93 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,45 - 1,63 (m, 2 H), 2,27 (s, 3 H), 2,32 (s, 3 H), 2,88 - 3,00 (m, 2 H), 3,95 (s, 2 H), 5,02 (s, 2 H), 7,19 - 7,32 (m, 4 H), 7,46 - 7,59 (m, 2 H), 7,61 - 7,74 (m, 2 H), 12,38 (s, 1 H)

Ejemplo 86

4-(2-ciclohexil-2-hidroxietyl)-2-metil-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

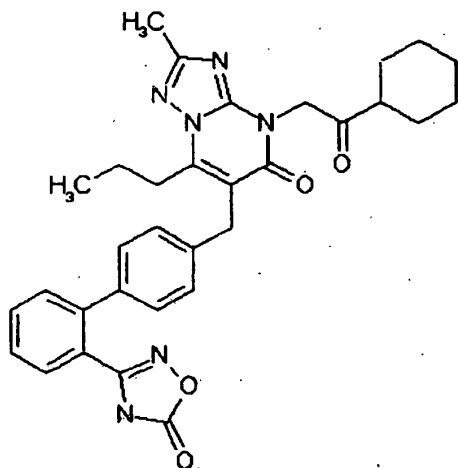


- 5 Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (1,3 g), hidrogenocarbonato de sodio (2,1 g) y dimetilsulfóxido (10 ml) se agitó a 50 °C durante 30 min, se añadió 4'-[[4-(2-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]-2-ciclohexyletil)-2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo (0,76 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 20 h. Después de dejar que se enfriara a temperatura ambiente, se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, y se disolvió en tetrahydrofurano (15 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,24 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,2 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con ácido clorhídrico 1 N y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahydrofurano (10 ml). Se añadió fluoruro de tetrabutylamonio (solución de tetrahydrofurano 1 M, 3,1 ml) y la mezcla se agitó a 70 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo y agua, y la capa orgánica se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo que se obtuvo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como un sólido amorfo incoloro (0,6 g, 86 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,92 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,03 - 1,90 (m, 13 H), 2,34 (s, 3 H), 2,83 - 2,95 (m, 2 H), 3,74 - 3,86 (m, 1 H), 3,91 - 4,07 (m, 3 H), 4,15 - 4,25 (m, 1 H), 4,66 (d, J = 5,5 Hz, 1 H), 7,18 - 7,25 (m, 2 H), 7,27 - 7,33 (m, 2 H), 7,46 - 7,59 (m, 2 H), 7,62 - 7,72 (m, 2 H), 12,38 (s a, 1 H)

Ejemplo 87

- 25 4-(2-ciclohexil-2-oxoetyl)-2-metil-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona



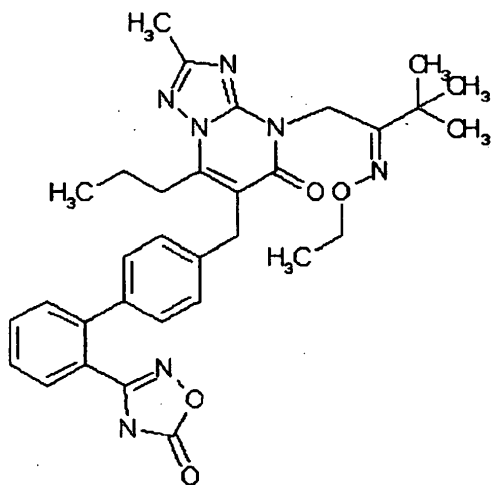
Una mezcla de 4-(2-ciclohexil-2-hidroxietyl)-2-metil-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-

propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona (0,6 g), reactivo de Dess-Martin (0,89 g) y acetonitrilo (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se añadieron hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado y tiosulfato de sodio-pentahidrato a la mezcla de reacción, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como un cristal incoloro (0,52 g, 87 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,92 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,09 - 1,40 (m, 5 H), 1,47 - 1,66 (m, 3 H), 1,68 - 1,78 (m, 2 H), 1,84 - 1,98 (m, 2 H), 2,32 (s, 3 H), 2,58 - 2,73 (m, 1 H), 2,87 - 2,98 (m, 2 H), 3,94 (s, 2 H), 5,06 (s, 2 H), 7,17 - 7,31 (m, 4 H), 7,45 - 7,58 (m, 2 H), 7,60 - 7,72 (m, 2 H), 12,37 (s a, 1 H)

Ejemplo 88

4-[(2E)-2-(etoxiimino)-3,3-dimetilbutil]-2-metil-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

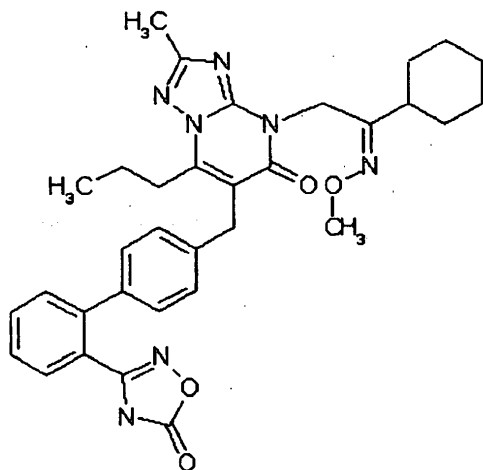


Una mezcla de 4-(3,3-dimetil-2-oxobutil)-2-metil-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona (0,3 g), clorhidrato de (aminooxi)etano (1,1 g) y piridina (10 ml) se agitó a 110 °C durante 16 h. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se ajustó a pH 4 con ácido clorhídrico 1 N. La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo que se obtuvo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como un sólido amorfo incoloro (0,16 g, 49 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,56 (t, J = 7,1 Hz, 3 H) 0,90 (t, J = 7,3 Hz, 3 H) 1,19 (s, 9 H) 1,43 - 1,57 (m, 2 H) 2,34 (s, 3 H) 2,82 - 2,95 (m, 2 H) 3,60 (c, J = 7,0 Hz, 2 H) 3,94 (s, 2 H) 4,89 (s, 2 H) 7,18 - 7,30 (m, 4 H) 7,46 - 7,59 (m, 2 H) 7,60 - 7,73 (m, 2 H) 12,37 (s, 1 H)

Ejemplo 89

4-[(2Z)-2-ciclohexil-2-(metoxiimino)etil]-2-metil-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

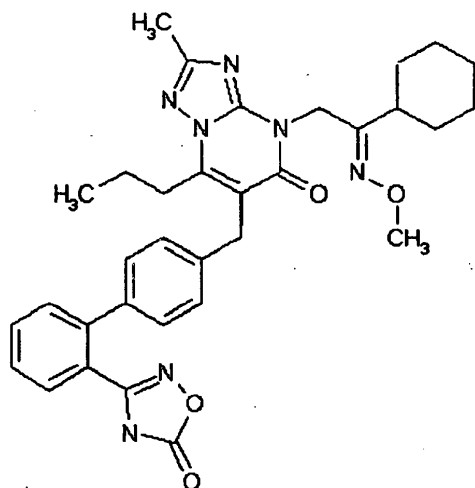


- 5 Una mezcla de 4-(2-ciclohexil-2-oxoetil)-2-metil-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona (0,25 g), clorhidrato de (aminooxi)metano (0,74 g) y piridina (10 ml) se agitó a 110 °C durante 16 h. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se ajustó a pH 4 con ácido clorhídrico 1 N. La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo que se obtuvo se purificó por
- 10 cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como un sólido amorfo incoloro (0,067 g, 26 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,85 - 1,27 (m, 8 H), 1,47 - 1,67 (m, 7 H), 1,72 - 1,85 (m, 1 H), 2,35 (s, 3 H), 2,86 - 3,01 (m, 2 H), 3,74 (s, 3 H), 3,97 (s, 2 H), 4,93 (s, 2 H), 7,15 - 7,29 (m, 4 H), 7,43 - 7,59 (m, 2 H), 7,62 - 7,72 (m, 2 H), 12,38 (s 1 H)

15 Ejemplo 90

4-[(2E)-2-ciclohexil-2-(metoxiimino)etil]-2-metil-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona



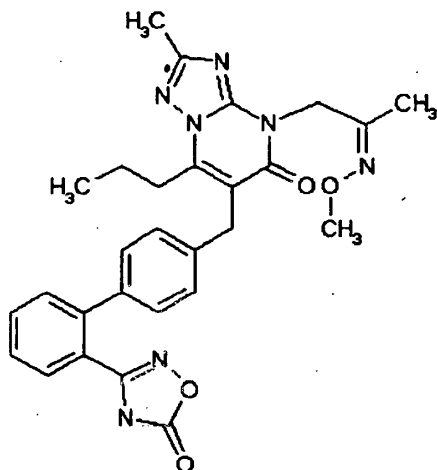
- 20 Una mezcla de 4-(2-ciclohexil-2-oxoetil)-2-metil-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona (0,25 g), clorhidrato de (aminooxi)metano (0,74 g) y piridina (10 ml) se agitó a 110 °C durante 16 h. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se ajustó a pH 4 con ácido clorhídrico 1 N. La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo que se obtuvo se purificó por
- 25 cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como cristales incoloros (0,066 g, 26 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,88 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,17 - 1,59 (m, 7 H), 1,61 - 1,81 (m, 5 H), 2,34 (s, 3 H), 286

2,86 - 3,02 (m, 3 H), 3,51 (s, 3 H), 3,96 (s, 2 H), 4,84 (s, 2 H), 7,17 - 7,29 (m, 4 H), 7,44 - 7,59 (m, 2 H), 7,60 - 7,73 (m, 2 H), 12,37 (s, 1 H)

Ejemplo 91

5 4-[(2Z)-2-(metoxiimino)propil]-2-metil-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

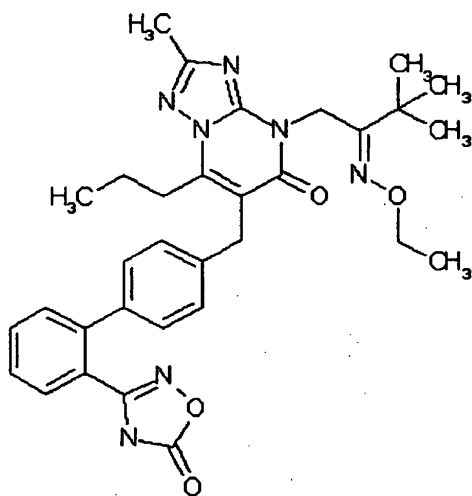


10 Una mezcla de 2-metil-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-4-(2-oxopropil)-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona (0,2 g), clorhidrato de (aminooxi)metano (0,67 g) y piridina (10 ml) se agitó a 110 °C durante 16 h. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se ajustó a pH 4 con ácido clorhídrico 1 N. La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo que se obtuvo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como cristales incoloros (0,016 g, 8 %).

15 RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,92 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,48 - 1,64 (m, 5 H), 2,36 (s, 3 H), 2,87 - 2,98 (m, 2 H), 3,80 (s, 3 H), 3,97 (s, 2 H), 4,90 (s, 2 H), 7,17 - 7,25 (m, 2 H), 7,26 - 7,33 (m, 2 H), 7,47 - 7,58 (m, 2 H), 7,62 - 7,71 (m, 2 H), 12,38 (s a, 1 H)

Ejemplo 92

4-[(2E)-2-(etoxiimino)-3,3-dimetilbutil]-2-metil-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona



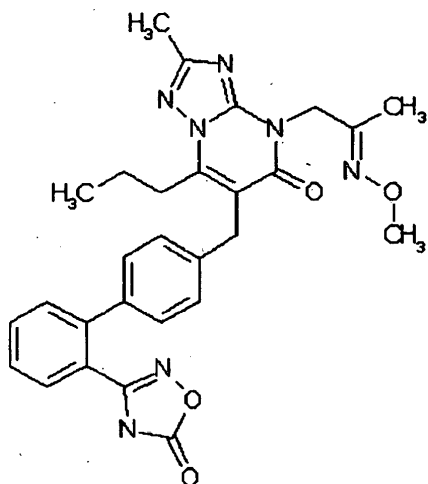
20 Una mezcla de 4-(3,3-dimetil-2-oxobutil)-2-metil-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona (0,3 g), clorhidrato de (aminooxi)etano (1,1 g) y piridina (10 ml) se agitó a 110 °C durante 16 h. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se ajustó a pH 4 con ácido clorhídrico 1 N. La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo que se obtuvo se purificó por

cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como cristales incoloros (0,024 g, 7 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,83 - 0,93 (m, 6 H), 1,27 (s, 9 H), 1,44 - 1,61 (m, 2 H), 2,33 (s, 3 H), 2,87 - 2,96 (m, 2 H), 3,66 (c, $J = 7,0$ Hz, 2 H), 3,96 (s, 2 H), 4,88 (s, 2 H), 7,16 - 7,29 (m, 4 H), 7,45 - 7,58 (m, 2 H), 7,62 - 7,73 (m, 2 H)

Ejemplo 93

4-[(2E)-2-(metoxiimino)propil]-2-metil-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

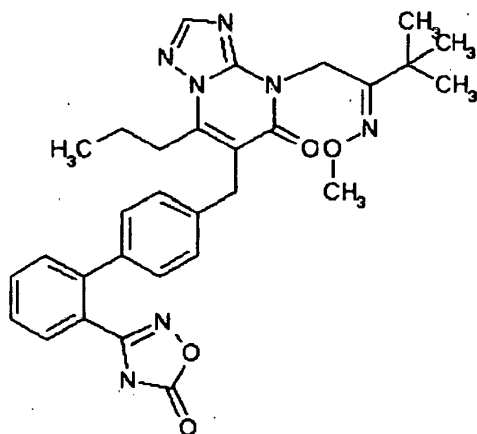


Una mezcla de 2-metil-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-4-(2-oxopropil)-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona (0,2 g), clorhidrato de (aminoximetano) (0,67 g) y piridina (10 ml) se agitó a 110 °C durante 16 h. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se ajustó a pH 4 con ácido clorhídrico 1 N. La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo que se obtuvo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como un sólido amorfo incoloro (0,071 g, 34 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,89 (t, $J = 7,2$ Hz, 3 H), 1,46 - 1,65 (m, 2 H), 1,80 (s, 3 H), 2,35 (s, 3 H), 2,83 - 2,97 (m, 2 H), 3,62 (s, 3 H), 3,96 (s, 2 H), 4,80 (s, 2 H), 7,17 - 7,32 (m, 4 H), 7,52 (dd, $J = 16,8, 7,4$ Hz, 2 H), 7,60 - 7,74 (m, 2 H), 12,37 (s a, 1 H)

Ejemplo 94

4-[(2Z)-2-(metoxiimino)-3,3-dimetilbutil]-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona



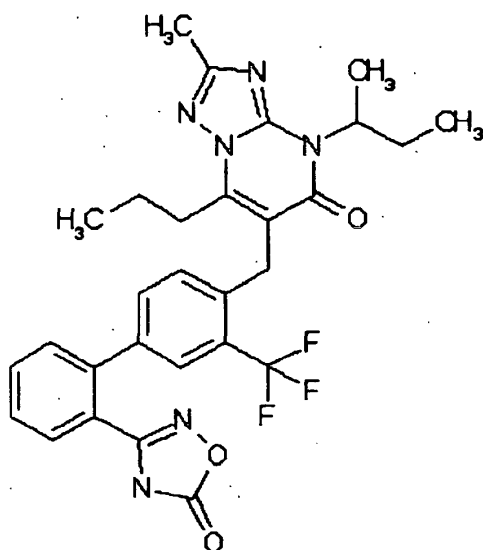
Una mezcla de 4-(3,3-dimetil-2-oxobutil)-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona (0,1 g), clorhidrato de (aminoximetano) (0,32 g) y piridina (5 ml) se agitó a 110 °C durante 16 h. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se ajustó a

pH 4 con ácido clorhídrico 1 N. La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo que se obtuvo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como cristales incoloros (0,022 g, 21 %).

- 5 RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,88 (t, J = 7,4 Hz, 3 H), 1,15 (s, 9 H), 1,45 - 1,61 (m, 2 H), 2,90 - 3,05 (m, 2 H), 3,35 (s, 3 H), 3,97 (s, 2 H), 4,96 (s, 2 H), 7,19 - 7,32 (m, 4 H), 7,52 (dd, J = 17,6, 7,8 Hz, 2 H), 7,59 - 7,73 (m, 2 H), 8,18 (s, 1 H), 12,37 (s a, 1 H)

Ejemplo 95

- 10 2-metil-4-(1-metilpropil)-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3-(trifluorometil)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

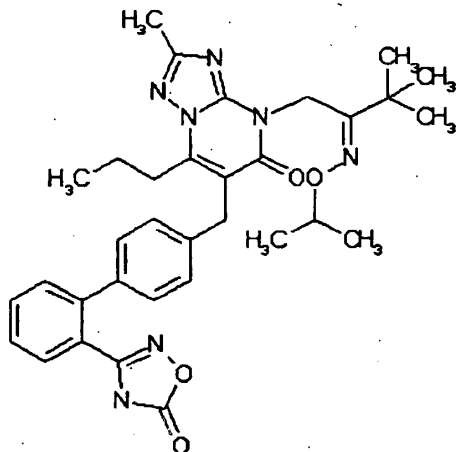


- 15 Una mezcla de 2-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-3-oxohexanoato de etilo (1,84 g) y 5-metil-N-(1-metilpropil)-4H-1,2,4-triazol-3-amina (0,4 g) se agitó bajo irradiación de microondas a 250 °C durante 15 min. El residuo que se obtuvo por cromatografía en columna sobre gel de sílice se disolvió en dimetilsulfóxido (5 ml), y la mezcla se añadió a una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (0,8 g), hidrogenocarbonato de sodio (1,3 g) y dimetilsulfóxido (10 ml), que se había agitado por adelantado a 40 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 16 h, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, y se disolvió en tetrahidrofurano (10 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,15 g)
- 20 y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,13 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenosulfato de potasio y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,26 g, 32 %).

- 25 RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,76 (t, J = 7,4 Hz, 3 H), 0,88 (t, J = 7,4 Hz, 3 H), 1,45 - 1,66 (m, 5 H), 1,77 - 1,91 (m, 1 H), 2,08 - 2,26 (m, 1 H), 2,38 (s, 3 H), 2,73 - 2,85 (m, 2 H), 4,07 (s, 2 H), 4,89 - 5,08 (m, 1 H), 7,22 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,41 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 7,53 - 7,77 (m, 5 H), 12,47 (s a, 1 H)

Ejemplo 96

4-{{(2Z)-3,3-dimetil-2-[(1-metiletoxi)imino]butil}-2-metil-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil}-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

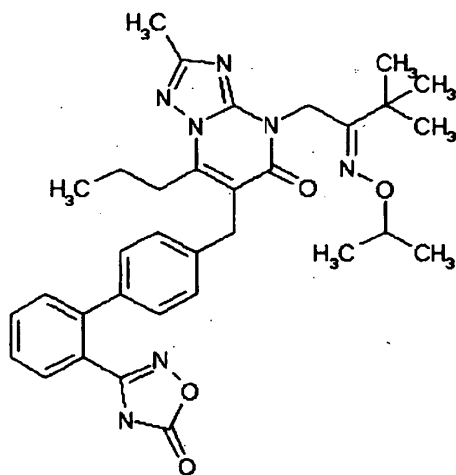


- 5 Una mezcla de 2-metil-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-4-(2-oxopropil)-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona (0,3 g), clorhidrato de 2-(aminooxi)propano (0,93 g) y piridina (10 ml) se agitó a 110 °C durante 16 h. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se ajustó a pH 4 con ácido clorhídrico 1 N. La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo que se obtuvo se purificó por
- 10 cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como cristales incoloros (0,11 g, 33 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,62 (d, J = 6,0 Hz, 6 H), 0,92 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,21 (s, 9 H), 1,44 - 1,57 (m, 2 H), 2,34 (s, 3 H), 2,84 - 2,96 (m, 2 H), 3,26 - 3,36 (m, 1 H), 3,93 (s, 2 H), 4,86 (s, 2 H), 7,15 - 7,30 (m, 4 H), 7,44 - 7,58 (m, 2 H), 7,60 - 7,72 (m, 2 H), 12,38 (s a, 1 H)

15 Ejemplo 97

4-{{(2E)-3,3-dimetil-2-[(1-metiletoxi)imino]butil}-2-metil-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil}-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona



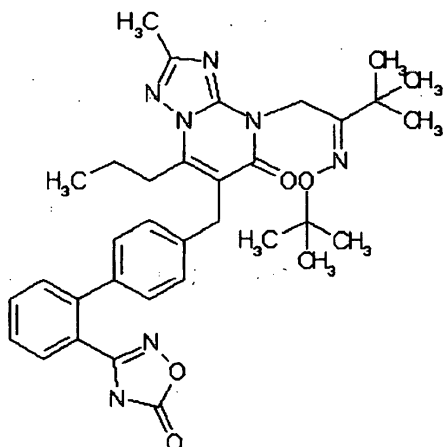
- 20 Una mezcla de 2-metil-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-4-(2-oxopropil)-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona (0,3 g), clorhidrato de 2-(aminooxi)propano (0,93 g) y piridina (10 ml) se agitó a 110 °C durante 16 h. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se ajustó a pH 4 con ácido clorhídrico 1 N. La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo que se obtuvo se purificó por
- 25 cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como cristales incoloros (0,017 g, 5 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,83 - 0,92 (m, 9 H), 1,27 (s, 9 H), 1,44 - 1,58 (m, 2 H), 2,32 (s, 3 H), 2,85 - 2,96

(m, 2 H), 3,66 - 3,81 (m, 1 H), 3,95 (s, 2 H), 4,88 (s, 2 H), 7,17 - 7,28 (m, 4 H), 7,45 - 7,58 (m, 2 H), 7,61 - 7,74 (m, 2 H), 12,37 (s a, 1 H)

Ejemplo 98

5 4-[(2Z)-2-(terc-butoxiimino)-3,3-dimetilbutil]-2-metil-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

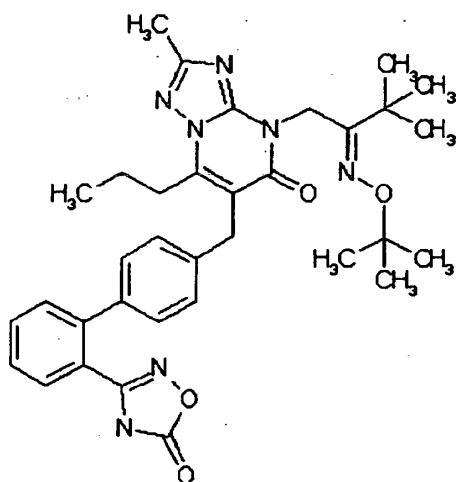


Una mezcla de 2-metil-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-4-(2-oxopropil)-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona (0,3 g), clorhidrato de 2-(aminooxi)-2-metilpropano (1,1 g) y piridina (10 ml) se agitó a 110 °C durante 16 h. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se ajustó a pH 4 con ácido clorhídrico 1 N. La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo que se obtuvo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como cristales amorfos incoloros (0,074 g, 22 %).

15 RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,76 (s, 9 H), 0,91 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,22 (s, 9 H), 1,44 - 1,57 (m, 2 H), 2,33 (s, 3 H), 2,82 - 2,94 (m, 2 H), 3,92 (s, 2 H), 4,84 (s, 2 H), 7,16 - 7,30 (m, 4 H), 7,44 - 7,58 (m, 2 H), 7,60 - 7,71 (m, 2 H), 12,37 (s a, 1 H)

Ejemplo 99

4-[(2E)-2-(terc-butoxiimino)-3,3-dimetilbutil]-2-metil-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

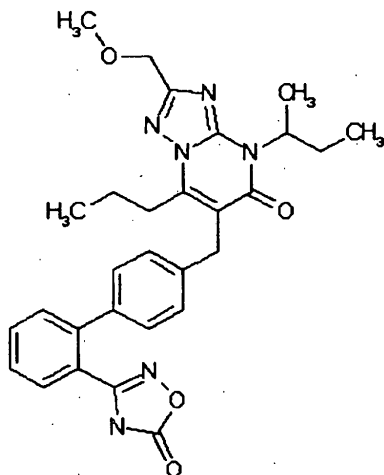


20 Una mezcla de 2-metil-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-4-(2-oxopropil)-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona (0,3 g), clorhidrato de 2-(aminooxi)-2-metilpropano (1,1 g) y piridina (10 ml) se agitó a 110 °C durante 16 h. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se ajustó a pH 4 con ácido clorhídrico 1 N. La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo que se obtuvo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como cristales amorfos incoloros (0,069 g, 20 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,84 (s, 9 H), 0,89 (t, $J = 7,3$ Hz, 3 H), 1,26 (s, 9 H), 1,44 - 1,63 (m, 2 H), 2,31 (s, 3 H), 2,86 - 2,99 (m, 2 H), 3,94 (s, 2 H), 4,88 (s, 2 H), 7,14 - 7,32 (m, 4 H), 7,44 - 7,59 (m, 2 H), 7,61 - 7,73 (m, 2 H), 12,39 (s a, 1 H)

Ejemplo 100

- 5 2-(metoximetil)-4-(1-metilpropil)-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

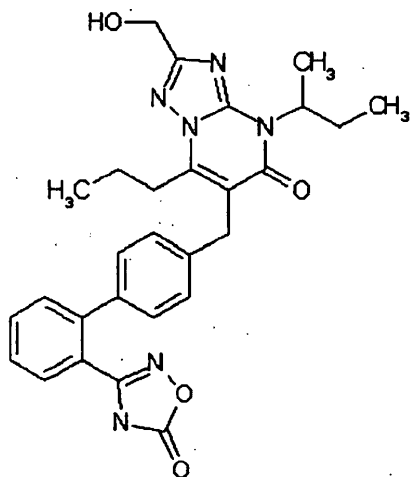


- Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (0,45 g), hidrogenocarbonato de sodio (0,73 g) y dimetilsulfóxido (10 ml) se agitó a 40 °C durante 30 min, se añadió 4'-[[2-(metoximetil)-4-(1-metilpropil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo (0,2 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (10 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,072 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,084 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenosulfato de potasio y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como cristales incoloros (0,11 g, 49 %).

- RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,76 (t, $J = 7,3$ Hz, 3 H) 1,46 - 1,61 (m, 5 H) 1,81 - 1,95 (m, 1 H) 2,07 - 2,24 (m, 1 H) 2,87 - 2,95 (m, 2 H) 3,32 (s, 4 H) 3,36 (s, 3 H) 3,96 (s, 2 H) 4,47 (s, 2 H) 4,95 - 5,11 (m, 1 H) 7,19 - 7,24 (m, 2 H) 7,27 - 7,31 (m, 2 H) 7,47 - 7,58 (m, 2 H) 7,61 - 7,71 (m, 2 H) 12,37 (s, 1 H)

Ejemplo 101

- 2-(hidroximetil)-4-(1-metilpropil)-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona



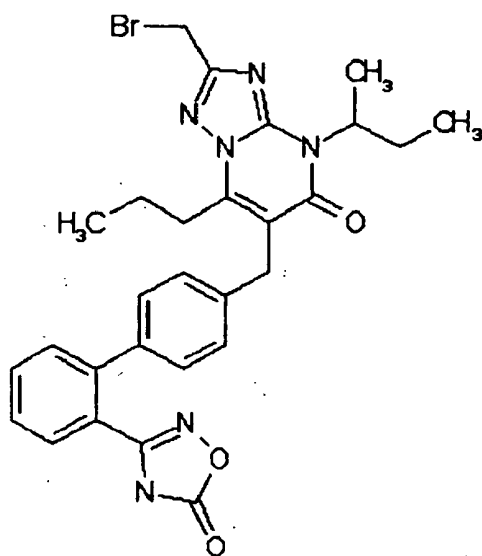
- Una mezcla de 2-(metoximetil)-4-(1-metilpropil)-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-

propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona (0,07 g), tribromuro de boro (solución de diclorometano 1,0 M, 0,4 ml) y diclorometano (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, se añadió hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado (10 ml), y la mezcla se agitó adicionalmente durante 1 h. La mezcla de reacción se ajustó a pH 5 con ácido clorhídrico 1 N, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como cristales incoloros (0,02 g, 29 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,76 (t, J = 7,4 Hz, 3 H) 0,92 (t, J = 7,3 Hz, 3 H) 1,48 - 1,61 (m, 5 H) 1,80 - 1,94 (m, 1 H) 2,09 - 2,27 (m, 1 H) 2,85 - 2,97 (m, 2 H) 3,96 (s, 2 H) 4,50 (d, J = 6,0 Hz, 2 H) 4,95 - 5,09 (m, 1 H) 5,45 (t, J = 6,1 Hz, 1 H) 7,18 - 7,31 (m, 4 H) 7,46 - 7,59 (m, 2 H) 7,61 - 7,74 (m, 2 H) 12,37 (s, 1 H)

Ejemplo 102

2-(bromometil)-4-(1-metilpropil)-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

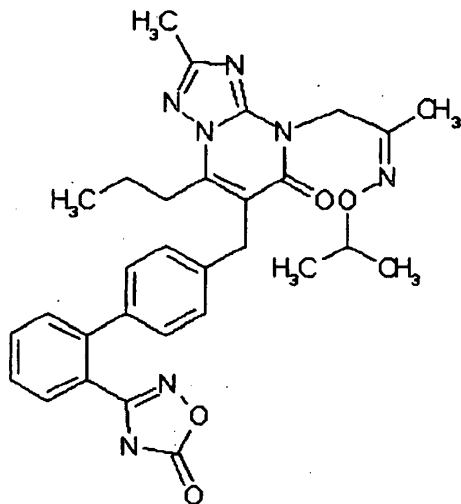


Una mezcla de 2-(metoximetil)-4-(1-metilpropil)-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona (0,07 g), tribromuro de boro (solución de diclorometano 1,0 M, 0,4 ml) y diclorometano (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, se añadió hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado (10 ml), y la mezcla se agitó adicionalmente durante 1 h. La mezcla de reacción se ajustó a pH 5 con ácido clorhídrico 1 N, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como cristales incoloros (0,013 g, 2 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,76 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 0,92 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,47 - 1,61 (m, 5 H), 1,79 - 1,93 (m, 1 H), 2,05 - 2,24 (m, 1 H), 2,81 - 2,96 (m, 2 H), 3,96 (s, 2 H), 4,69 (s, 2 H), 4,92 - 5,08 (m, 1 H), 7,19 - 7,33 (m, 4 H), 7,47 - 7,59 (m, 2 H), 7,61 - 7,74 (m, 2 H), 12,37 (s, 1 H)

Ejemplo 103

2-metil-4-[(2Z)-2-[(1-metiletoxi)imino]propil]-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

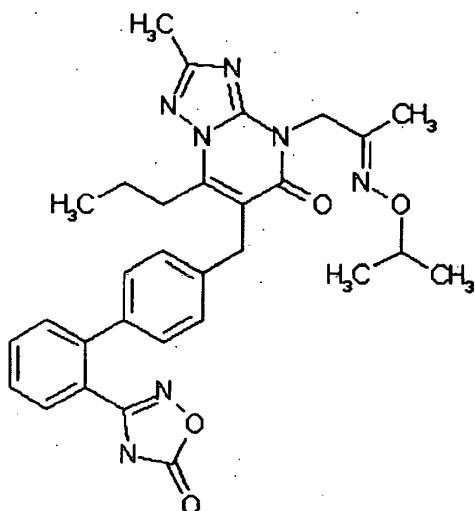


- 5 Una mezcla de 2-metil-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-4-(2-oxopropil)-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona (0,4 g), clorhidrato de 2-(aminooxi)propano (1,8 g) y piridina (10 ml) se agitó a 110 °C durante 16 h. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se ajustó a pH 4 con ácido clorhídrico 1 N. La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo que se obtuvo se purificó por
- 10 cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como cristales incoloros (0,059 g, 11 %).

RMN de ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 0,92 (t, $J = 7,3$ Hz, 3 H), 1,10 (d, $J = 6,2$ Hz, 6 H), 1,47 - 1,60 (m, 2 H), 1,63 (s, 3 H), 2,35 (s, 3 H), 2,89 - 3,00 (m, 2 H), 3,96 (s, 2 H), 4,10 - 4,25 (m, 1 H), 4,86 (s, 2 H), 7,18 - 7,33 (m, 4 H), 7,44 - 7,60 (m, 2 H), 7,58 - 7,74 (m, 2 H), 12,38 (s a, 1 H)

15 Ejemplo 104

2-metil-4-[(2E)-2-[(1-metiletoxi)imino]propil]-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

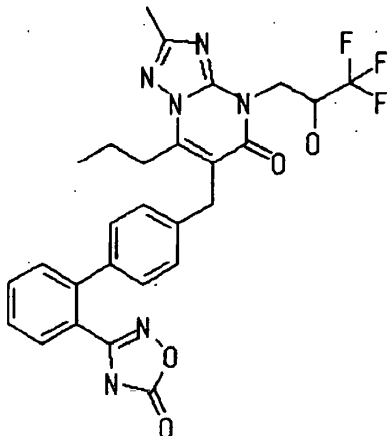


- 20 Una mezcla de 2-metil-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-4-(2-oxopropil)-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona (0,4 g), clorhidrato de 2-(aminooxi)propano (1,8 g) y piridina (10 ml) se agitó a 110 °C durante 16 h. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se ajustó a pH 4 con ácido clorhídrico 1 N. La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo que se obtuvo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como cristales incoloros (0,2 g, 36 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,88 (t, $J = 7,3$ Hz, 3 H), 1,00 (d, $J = 6,2$ Hz, 6 H), 1,46 - 1,59 (m, 2 H), 1,80 (s, 3 H), 2,33 (s, 3 H), 2,86 - 2,97 (m, 2 H), 3,90 - 4,05 (m, 3 H), 4,81 (s, 2 H), 7,15 - 7,33 (m, 4 H), 7,46 - 7,59 (m, 2 H), 7,61 - 7,72 (m, 2 H), 12,37 (s, 1 H)

Ejemplo 105

- 5 2-metil-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil-4-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

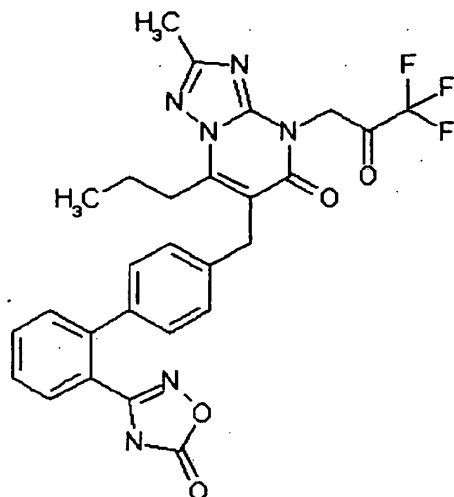


Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (1,6 g), hidrogenocarbonato de sodio (2,6 g) y dimetilsulfóxido (15 ml) se agitó a 40 °C durante 30 min, se añadió 4'-[[2-metil-5-oxo-7-propil-4-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo (0,76 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (15 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,025 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,21 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenosulfato de potasio y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como un sólido amorfo incoloro (0,41 g, 49 %).

20 RMN de ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,91 (t, $J = 7,3$ Hz, 3 H), 1,44 - 1,62 (m, 2 H), 2,37 (s, 3 H), 2,83 - 3,02 (m, 2 H), 3,96 (s, 2 H), 4,20 (dd, $J = 13,4$, 4,0 Hz, 1 H), 4,38 - 4,49 (m, 1 H), 4,61 (s a, 1 H), 6,59 (d, $J = 6,2$ Hz, 1 H), 7,15 - 7,32 (m, 4 H), 7,52 (dd, $J = 17,0$, 7,5 Hz, 2 H), 7,60 - 7,72 (m, 2 H), 12,39 (s a, 1 H)

Ejemplo 106

2-metil-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil-4-(3,3,3-trifluoro-2-oxopropil)[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona



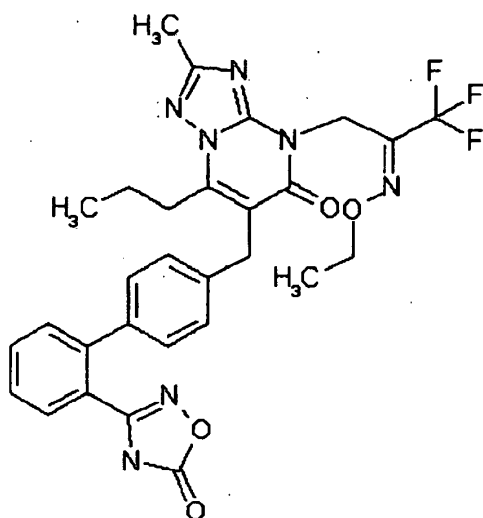
Una mezcla de 2-metil-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil-4-(3,3,3-trifluoro-2-

hidroxipropil)[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona (0,41 g), reactivo de Dess-Martin (0,47 g) y acetonitrilo (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se añadieron hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado y tiosulfato de sodio-pentahidrato a la mezcla de reacción, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como un sólido amorfo incoloro (0,18 g, 43 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,92 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,46 - 1,61 (m, 2 H), 2,37 (s, 3 H), 2,85 - 2,97 (m, 2 H), 3,98 (s, 2 H), 4,50 (s, 2 H), 7,19 - 7,25 (m, 2 H), 7,27 - 7,34 (m, 2 H), 7,46 - 7,58 (m, 2 H), 7,62 - 7,72 (m, 2 H), 12,39 (s a, 1 H)

Ejemplo 107

4-[(2E)-2-(etoxiimino)-3,3,3-trifluoropropil]-2-metil-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

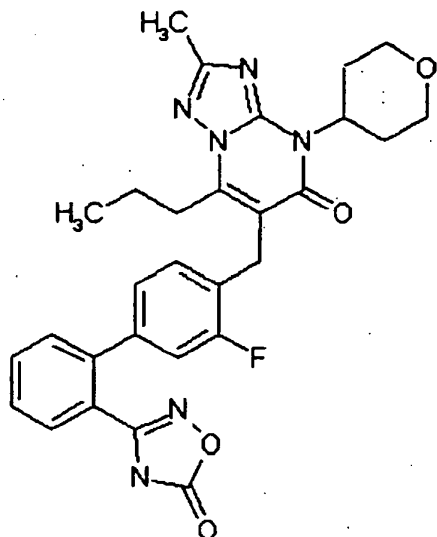


Una mezcla de 2-metil-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil-4-(3,3,3-trifluoro-2-oxopropil)[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona (0,14 g), clorhidrato de 2-(aminooxi)etano (0,37 g) y piridina (5 ml) se agitó a 110 °C durante 16 h. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se ajustó a pH 4 con ácido clorhídrico 1 N. La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El residuo que se obtuvo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como un sólido amorfo incoloro (0,041 g, 28 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,89 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 0,98 (t, J = 7,0 Hz, 3 H), 1,44 - 1,59 (m, 2 H), 2,36 (s, 3 H), 2,85 - 3,00 (m, 2 H), 3,95 (s, 2 H), 4,12 (c, J = 7,2 Hz, 2 H), 5,12 (s, 2 H), 7,17 - 7,28 (m, 4 H), 7,46 - 7,58 (m, 2 H), 7,59 - 7,73 (m, 2 H), 12,36 (s a, 1 H)

Ejemplo 108

6-[[3-fluoro-2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-2-metil-7-propil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

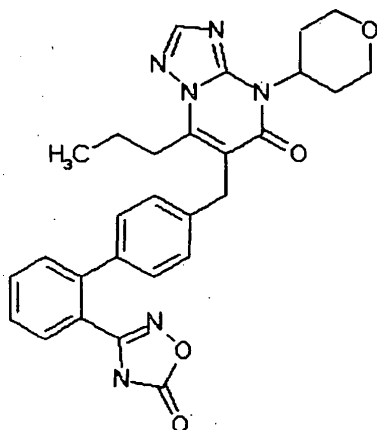


- 5 Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (0,92 g), hidrogenocarbonato de sodio (1,5 g) y dimetilsulfóxido (15 ml) se agitó a 40 °C durante 30 min, se añadió 3'-fluoro-4'-[[2-metil-5-oxo-7-propil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo (0,43 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (10 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,17 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,15 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenosulfato de potasio y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como un sólido amorfo incoloro (0,23 g, 49 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,92 (t, J = 7,4 Hz, 3 H), 1,51 - 1,63 (m, 4 H), 2,37 (s, 3 H), 2,64 - 2,83 (m, 2 H), 2,88 (dd, J = 9,1, 6,4 Hz, 2 H), 3,42 (t, J = 11,4 Hz, 2 H), 3,87 - 4,01 (m, 4 H), 4,99 - 5,20 (m, 1 H), 6,98 (dd, J = 8,0, 1,5 Hz, 1 H), 7,10 - 7,29 (m, 2 H), 7,56 (dd, J = 16,7, 7,2 Hz, 2 H), 7,63 - 7,77 (m, 2 H), 12,44 (s, 1 H)

Ejemplo 109

- 20 6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona



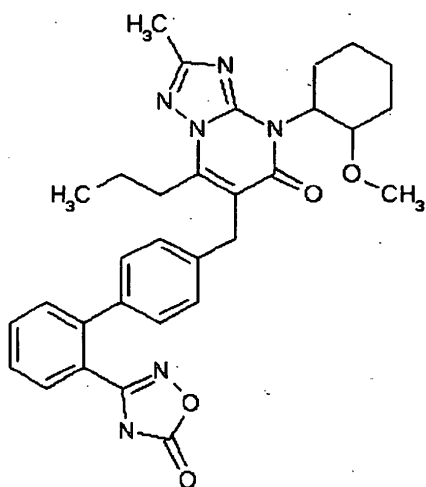
- 25 Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (0,69 g), hidrogenocarbonato de sodio (1,1 g) y dimetilsulfóxido (10 ml) se agitó a 40 °C durante 30 min, se añadió 4'-[[5-oxo-7-propil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo (0,3 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de

magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (10 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,13 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,11 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenosulfato de potasio y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como cristales incoloros (0,19 g, 56 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,93 (t, J = 7,4 Hz, 3 H), 1,47 - 1,67 (m, 4 H), 2,68 - 2,86 (m, 2 H), 2,88 - 2,99 (m, 2 H), 3,43 (t, J = 11,4 Hz, 2 H), 3,92 - 4,02 (m, 4 H), 5,10 - 5,26 (m, 1 H), 7,17 - 7,24 (m, 2 H), 7,27 - 7,38 (m, 2 H), 7,53 (dd, J = 17,4, 6,8 Hz, 2 H), 7,63 - 7,73 (m, 2 H), 8,20 (s, 1 H), 12,37 (s, 1 H)

Ejemplo 110

4-(2-metoxiciclohexil)-2-metil-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

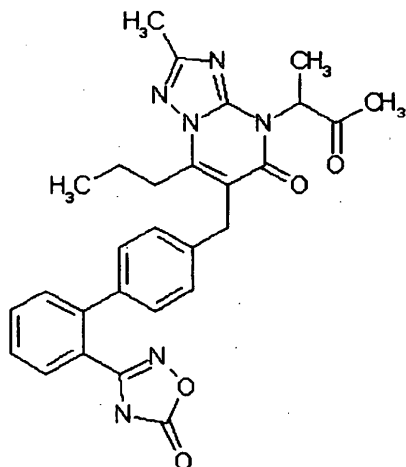


Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (0,59 g), hidrogenocarbonato de sodio (0,92 g) y dimetilsulfóxido (10 ml) se agitó a 40 °C durante 30 min, se añadió 4'-[[4-(2-metoxiciclohexil)-2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo (0,27 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (10 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,11 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,09 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenosulfato de potasio y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como cristales incoloros (0,16 g, 53 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,92 (t, J = 7,4 Hz, 3 H), 1,21 - 1,62 (m, 6 H), 1,78 (dd, J = 32,0, 10,4 Hz, 2 H), 2,03 (d, J = 11,4 Hz, 1 H), 2,33 (s, 3 H), 2,91 (t, J = 7,8 Hz, 2 H), 3,03 (s, 3 H), 3,22 - 3,40 (m, 1 H), 3,61 (s a, 1 H), 3,83 - 4,04 (m, 2 H), 4,76 (d, J = 12,9 Hz, 1 H), 7,17 - 7,33 (m, 4 H), 7,52 (dd, J = 17,2, 7,4 Hz, 2 H), 7,61 - 7,73 (m, 2 H), 12,37 (s a, 1 H)

Ejemplo 111

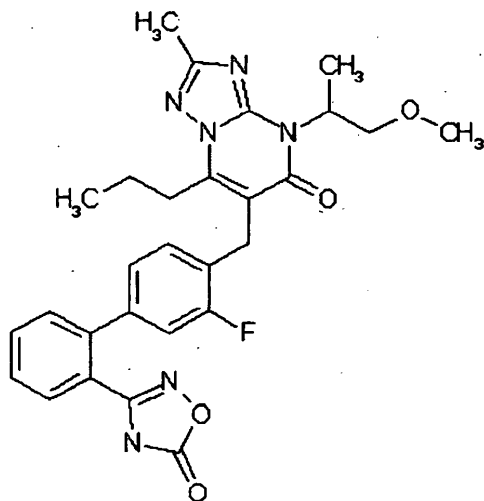
2-metil-4-(1-metil-2-oxopropil)-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona



- 5 Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (2,7 g), hidrogenocarbonato de sodio (4,4 g) y dimetilsulfóxido (25 ml) se agitó a 50 °C durante 30 min, se añadió 4'-[[4-(2-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]-1-metilpropil)-2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo (1,5 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 20 h. Después de dejar que se enfriara a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo y agua, y la capa orgánica se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, y se disolvió en tetrahidrofurano (30 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,51 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,43 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con ácido clorhídrico 1 N y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (30 ml). Se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (solución de tetrahidrofurano 1 M, 6,6 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida.
- 10 El residuo que se obtuvo por cromatografía en columna sobre gel de sílice se disolvió en acetonitrilo (20 ml), se añadió reactivo de Dess-Martin (1,1 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadieron una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y tiosulfato de sodio a la mezcla de reacción, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se recrystalizó en acetona y hexano para dar el compuesto del título como cristales incoloros (0,5 g, 37 %).
- 15 20 25 RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,94 (t, J = 7,4 Hz, 3 H), 1,48 - 1,63 (m, 5 H), 2,08 (s, 3 H), 2,35 (s, 3 H), 2,86 - 2,99 (m, 2 H), 5,36 (c, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,19 - 7,26 (m, 2 H), 7,26 - 7,34 (m, 2 H), 7,46 - 7,59 (m, 2 H), 7,61 - 7,72 (m, 2 H), 12,37 (s a, 1 H)

Ejemplo 112

6-[[3-fluoro-2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-4-(2-metoxi-1-metiletil)-2-metil-7-propil[1,2,4]-triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

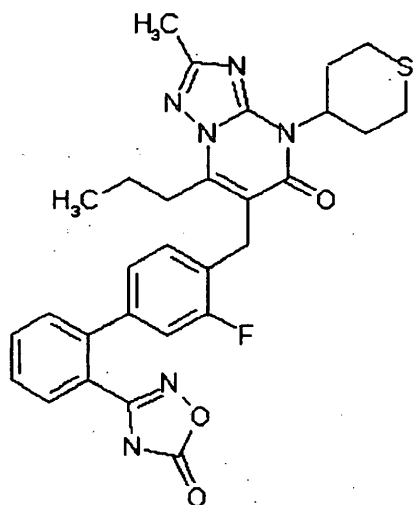


- 5 Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (0,62 g), hidrogenocarbonato de sodio (0,99 g) y dimetilsulfóxido (10 ml) se agitó a 40 °C durante 30 min, se añadió 3'-fluoro-4'-[[4-(2-metoxi-1-metiletil)-2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo (0,28 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (10 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,12 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,097 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenosulfato de potasio y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como cristales incoloros (0,15 g, 49 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,92 (t, J = 7,4 Hz, 3 H) 1,44 (d, J = 7,2 Hz, 3 H) 1,49 - 1,63 (m, 2 H) 2,36 (s, 3 H) 2,83 - 2,95 (m, 2 H) 3,17 (s, 3 H) 3,51 - 3,60 (m, 1 H) 3,93 (s, 2 H) 5,16 5,40 (m, 1 H) 7,00 (dd, J = 8,0, 1,9 Hz, 1 H) 7,11 - 7,24 (m, 2 H) 7,51 - 7,64 (m, 2 H) 7,62 - 7,77 (m, 2 H) 12,45 (s a, 1 H)

Ejemplo 113

- 20 6-[[3-fluoro-2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-2-metil-7-propil-4-(tetrahydro-2H-tiopiran-4-il)[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona



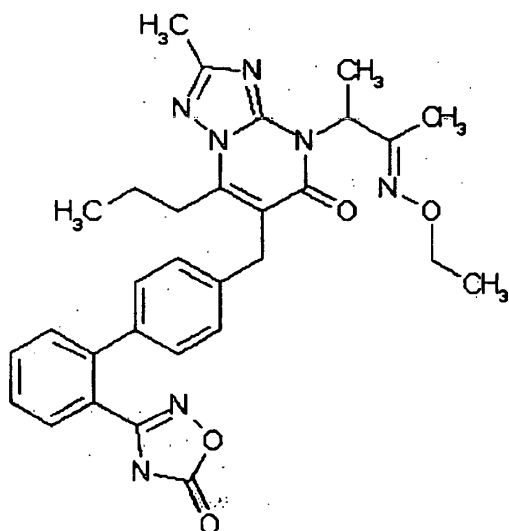
- 25 Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (1,1 g), hidrogenocarbonato de sodio (1,8 g) y dimetilsulfóxido (10 ml) se agitó a 40 °C durante 30 min, se añadió 3'-fluoro-4'-[[2-metil-5-oxo-7-propil-4-(tetrahydro-2H-tiopiran-4-il)-4,5-dihidro[1,2,9]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo (0,54 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h.

La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (15 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,21 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,18 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenosulfato de potasio y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como cristales incoloros (0,41 g, 68 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,92 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,46 - 1,64 (m, 2 H), 1,87 - 1,99 (m, 2 H), 2,37 (s, 3 H), 2,63 - 2,96 (m, 8 H), 3,42 (s, 2 H), 4,85 (s a, 1 H), 6,98 (dd, J = 8,0, 1,8 Hz, 1 H), 7,16 (dd, J = 11,1, 1,7 Hz, 1 H), 7,23 (t, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,49 - 7,63 (m, 2 H), 7,64 - 7,74 (m, 2 H), 12,45 (s, 1 H)

Ejemplo 114

4-[(2E)-2-(etoxiimino)-1-metilpropil]-2-metil-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

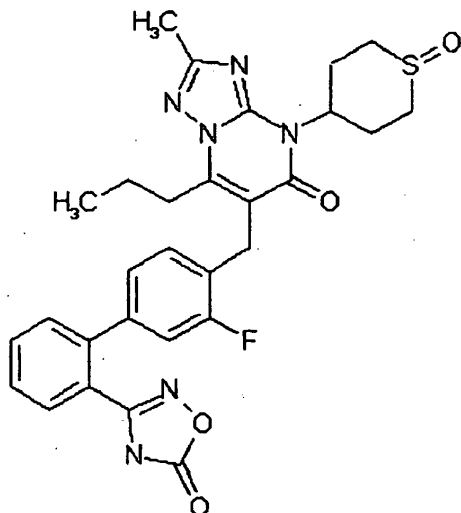


Una mezcla de 2-metil-4-(1-metil-2-oxopropil)-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona (0,2 g), clorhidrato de (aminooxi)etano (0,76 g) y piridina (5 ml) se agitó a 100 °C durante 48 h. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se ajustó a pH 4 con ácido clorhídrico 1 N. La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo que se obtuvo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como un sólido amorfo incoloro (0,14 g, 66 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,91 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,12 (t, J = 7,1 Hz, 3 H), 1,47 - 1,58 (m, 2 H), 1,61 - 1,69 (m, 6 H), 2,34 (s, 3 H), 2,85 - 2,95 (m, 2 H), 3,88 - 4,04 (m, 4 H), 5,61 (c, J = 7,0 Hz, 1 H), 7,17 - 7,30 (m, 4 H), 7,46 - 7,58 (m, 2 H), 7,61 - 7,72 (m, 2 H), 12,38 (s a, 1 H)

Ejemplo 115

6-[[3-fluoro-2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-2-metil-4-(1-oxidotetrahydro-2H-tiopian-4-il)-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

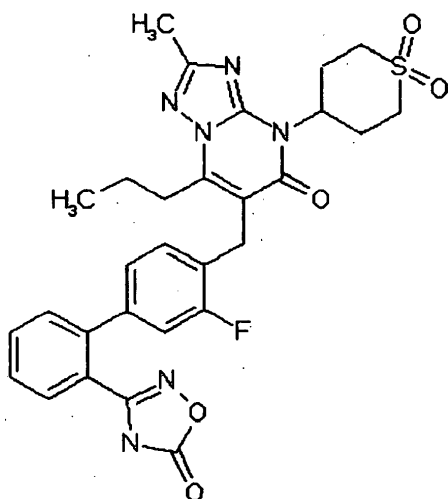


- 5 Una mezcla de 6-[[3-fluoro-2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-2-metil-7-propil-4-(tetrahydro-2H-tiopian-4-il)[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona (0,35 g), ácido m-cloroperbenzoico (0,22 g), acetonitrilo (15 ml) y dimetilformamida (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con cloroformo, se lavó con hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como cristales incoloros (0,18 g, 49 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,92 (t, J = 7,4 Hz, 3 H), 1,48 - 1,62 (m, 2 H), 1,88 - 2,00 (m, 2 H), 2,37 (s, 3 H), 2,76 - 2,98 (m, 6 H), 3,29 - 3,44 (m, 2 H), 3,91 (s, 2 H), 4,98 - 5,19 (m, 1 H), 6,94 - 7,03 (m, 1 H), 7,12 - 7,28 (m, 2 H), 7,49 - 7,61 (m, 2 H), 7,64 - 7,76 (m, 2 H), 12,47 (s a, 1 H)

15 Ejemplo 116

4-(1,1-dioxidotetrahydro-2H-tiopian-4-il)-6-[[3-fluoro-2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-2-metil-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona



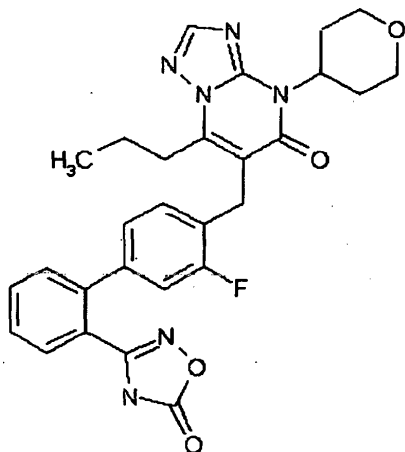
- 20 Una mezcla de 6-[[3-fluoro-2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-2-metil-7-propil-4-(tetrahydro-2H-tiopian-4-il)[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona (0,35 g), ácido m-cloroperbenzoico (0,22 g), acetonitrilo (15 ml) y dimetilformamida (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con cloroformo, se lavó con hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como cristales incoloros (0,14 g,

35 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,93 (t, $J = 7,3$ Hz, 3 H) 1,47 - 1,63 (m, 2 H) 1,95 - 2,07 (m, 2 H) 2,38 (s, 3 H) 2,83 - 2,92 (m, 2 H) 3,03 - 3,26 (m, 4 H) 3,40 - 3,54 (m, 2 H) 3,92 (s, 2 H) 5,17 - 5,31 (m, 1 H) 6,98 (dd, $J = 7,9$, 1,7 Hz, 1 H) 7,16 (dd, $J = 11,1$, 1,7 Hz, 1 H) 7,25 (t, $J = 8,1$ Hz, 1 H) 7,51 - 7,62 (m, 2 H) 7,63 - 7,74 (m, 2 H) 12,47 (s, 1 H)

Ejemplo 117

6-[[3-fluoro-2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

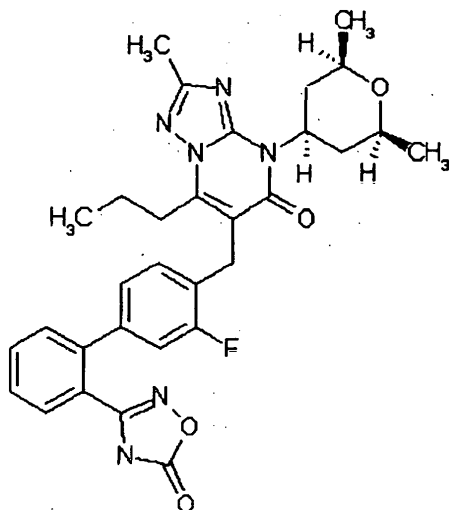


Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (1,3 g), hidrogenocarbonato de sodio (2 g) y dimetilsulfóxido (10 ml) se agitó a 40 °C durante 30 min, se añadió 3'-fluoro-4'-[[5-oxo-7-propil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo (0,57 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (10 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,24 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,2 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenosulfato de potasio y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como cristales incoloros (0,46 g, 72 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,94 (t, $J = 7,3$ Hz, 3 H), 1,50 - 1,66 (m, 4 H), 2,66 - 2,85 (m, 2 H), 2,94 (dd, $J = 9,8$, 5,8 Hz, 2 H), 3,42 (t, $J = 11,3$ Hz, 2 H), 3,87 - 4,01 (m, 4 H), 5,06 - 5,22 (m, 1 H), 6,99 (dd, $J = 7,9$, 1,7 Hz, 1 H), 7,17 (dd, $J = 11,1$, 1,7 Hz, 1 H), 7,26 (t, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 7,50 - 7,63 (m, 2 H), 7,64 - 7,76 (m, 2 H), 8,22 (s, 1 H), 12,47 (s a, 1 H)

Ejemplo 118

4-[(2R,4r,6S)-2,6-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]-6-[[3-fluoro-2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-2-metil-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

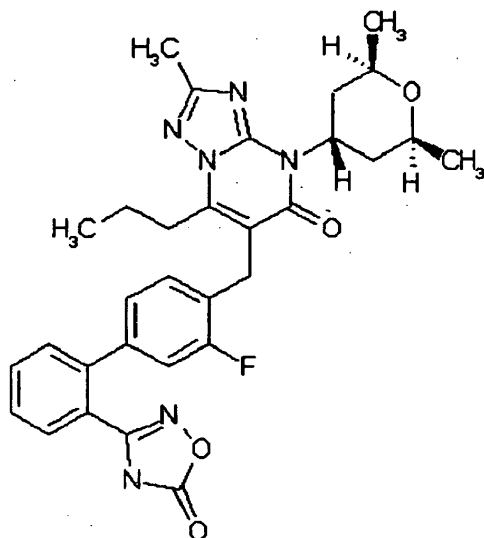


- 5 Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (0,67 g), hidrogenocarbonato de sodio (1,1 g) y dimetilsulfóxido (10 ml) se agitó a 40 °C durante 30 min, se añadió 4'-([4-[(2R,4r,6S)-2,6-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]-2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil)-3'-fluorobifenil-2-carbonitrilo (0,33 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se
- 10 disolvió en tetrahidrofurano (10 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,12 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,11 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenosulfato de potasio y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del
- 15 título como cristales incoloros (0,25 g, 68 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,92 (t, J = 7,4 Hz, 3 H), 1,14 (d, J = 6,1 Hz, 6 H), 1,48 - 1,69 (m, 4 H), 2,25 - 2,40 (m, 5 H), 2,84 - 2,93 (m, 2 H), 3,49 - 3,62 (m, 2 H), 3,92 (s, 2 H), 5,03 - 5,21 (m, 1 H), 6,99 (dd, J = 8,0, 1,9 Hz, 1 H), 7,16 (dd, J = 11,0, 1,9 Hz, 1 H), 7,23 (t, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,49 - 7,62 (m, 2 H), 7,64 - 7,75 (m, 2 H), 12,45 (s, 1 H)

20 Ejemplo 119

4-[(2R,4s,6S)-2,6-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]-6-[[3-fluoro-2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-2-metil-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

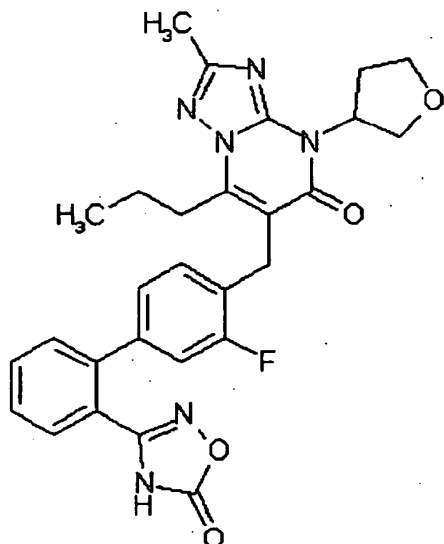


Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (0,11 g), hidrogenocarbonato de sodio (0,17 g) y dimetilsulfóxido (5 ml) se agitó a 40 °C durante 30 min, se añadió 4'-([4-[(2R,4s,6S)-2,6-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]-2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil)-3'-fluorobifenil-2-carbonitrilo (0,052 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (5 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,02 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,017 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenosulfato de potasio y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como cristales incoloros (0,035 g, 61 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,92 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,09 (d, J = 6,4 Hz, 6 H), 1,46 - 1,60 (m, 4 H), 2,34 - 2,47 (m, 5 H), 2,82 - 2,91 (m, 2 H), 3,92 (s, 2 H), 4,06 - 4,19 (m, 2 H), 5,17 - 5,29 (m, 1 H), 6,98 (dd, J = 7,8, 1,7 Hz, 1 H), 7,12 - 7,27 (m, 2 H), 7,50 - 7,62 (m, 2 H), 7,64 - 7,75 (m, 2 H), 12,45 (s, 1 H)

Ejemplo 120

6-([3-fluoro-2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil)-2-metil-7-propil-4-(tetrahidrofuran-3-il)[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

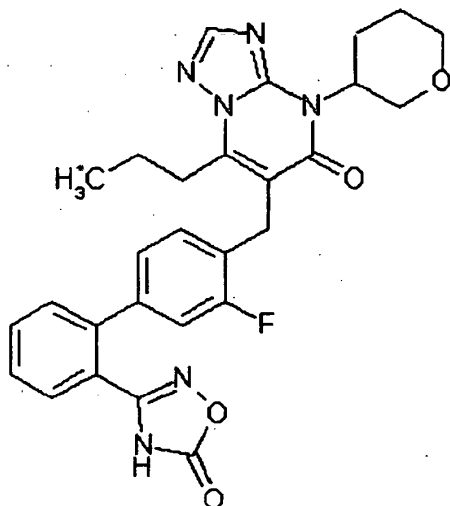


Una mezcla de tetrahidrofuran-3-ol (2,5 g), dicromato de piridinio (16 g), tamices moleculares de 4 Å (16 g) y tetrahidrofurano (200 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La solución de reacción se diluyó con éter dietílico (200 ml), el material no soluble se retiró por filtración a través de gel de sílice, y el filtrado se concentró. El residuo que se obtuvo se disolvió en ácido acético (20 ml), se añadieron 1H-1,2,4-triazol-3-amina (1,4 g) y cianoborohidruro de sodio (4,5 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo que se obtuvo se vertió en hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado, y la mezcla se extrajo con un disolvente mixto de acetato de etilo y alcohol isopropílico (3 : 1). El extracto obtenido se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. Una mezcla del residuo obtenido y 2-[(2'-ciano-3-fluorobifenil-4-il)metil]-3-oxohexanoato de etilo (0,79 g) se agitó bajo irradiación de microondas a 250 °C durante 20 min. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice y el residuo obtenido se disolvió en dimetilsulfóxido (5 ml), y la mezcla se añadió a una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (0,36 g), hidrogenocarbonato de sodio (0,58 g) y dimetilsulfóxido (5 ml), que se había agitado por adelantado a 40 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 16 h, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, y se disolvió en tetrahidrofurano (10 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,067 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,057 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenosulfato de potasio y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como un sólido amorfo incoloro (0,052 g, 0,3 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,92 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,48 - 1,66 (m, 2 H), 2,07 - 2,22 (m, 1 H), 2,37 (s, 3 H), 2,41 - 2,48 (m, 1 H), 2,83 - 2,92 (m, 2 H), 3,81 - 3,96 (m, 5 H), 4,09 - 4,20 (m, 1 H), 5,51 - 5,66 (m, 1 H), 6,99 (dd, J = 8,0, 1,6 Hz, 1 H), 7,12 - 7,28 (m, 2 H), 7,51 - 7,62 (m, 2 H), 7,64 - 7,73 (m, 2 H), 12,46 (s a, 1 H)

Ejemplo 121

6-[[3-fluoro-2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]-metil]-7-propil-4-(tetrahydro-2H-piran-3-il)[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

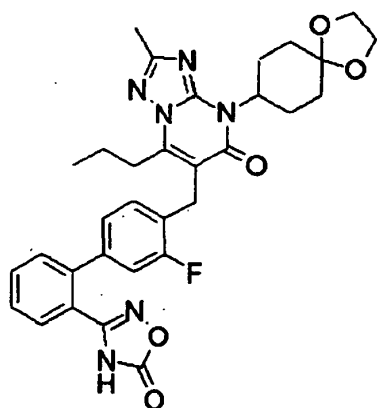


- 5 Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (0,37 g), hidrogenocarbonato de sodio (0,6 g) y dimetilsulfóxido (10 ml) se agitó a 40 °C durante 30 min, se añadió 3'-fluoro-4'-[[5-oxo-7-propil-4-(tetrahydro-2H-piran-3-il)-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo (0,17 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (10 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,07 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,059 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenosulfato de potasio y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como un sólido amorfo incoloro (0,11 g, 56 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,93 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,48 - 1,63 (m, 2 H), 1,65 - 1,89 (m, 3 H), 2,64 - 2,82 (m, 1 H), 2,87 - 3,00 (m, 2 H), 3,25 - 3,42 (m, 2 H), 3,73 - 3,89 (m, 2 H), 3,94 (s, 2 H), 4,90 - 5,06 (m, 1 H), 6,99 (dd, J = 7,9, 1,9 Hz, 1 H), 7,17 (dd, J = 11,1, 1,7 Hz, 1 H), 7,25 (t, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,49 - 7,62 (m, 2 H), 7,64 - 7,74 (m, 2 H), 8,20 (s, 1 H), 12,46 (s a, 1 H)

20 Ejemplo 122

4-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il)-6-[[3-fluoro-2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-2-metil-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona



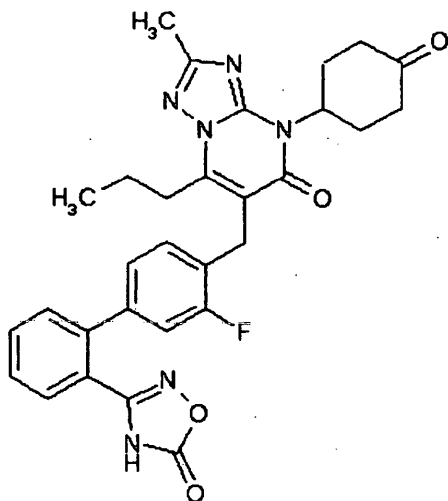
- 25 Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (0,62 g), hidrogenocarbonato de sodio (1 g) y dimetilsulfóxido (10 ml) se agitó a 40 °C durante 30 min, se añadió 4-[[4-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il)-2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]-3'-fluorobifenil-2-carbonitrilo (0,32 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se

disolvió en tetrahidrofurano (10 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,12 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,098 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenosulfato de potasio y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como un sólido amorfo incoloro (0,25 g, 75 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,92 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,50 - 1,82 (m, 8 H), 2,37 (s, 3 H), 2,67 - 2,92 (m, 4 H), 3,81 - 3,96 (m, 6 H), 4,83 - 4,96 (m, 1 H), 6,99 (dd, J = 8,0, 1,8 Hz, 1 H), 7,12 - 7,27 (m, 2 H), 7,50 - 7,63 (m, 2 H), 7,64 - 7,73 (m, 2 H), 12,46 (s a, 1 H)

Ejemplo 123

6-[[3-fluoro-2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-2-metil-4-(4-oxociclohexil)-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

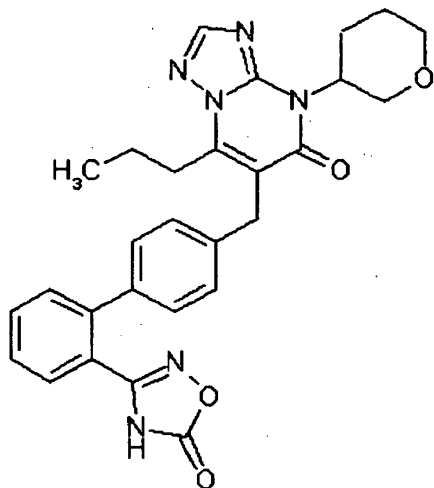


Una mezcla de 4-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il)-6-[[3-fluoro-2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-2-metil-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona (0,25 g), ácido clorhídrico 6 N (2 ml) y tetrahidrofurano (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado, y la mezcla se ajustó a pH 4 con ácido clorhídrico 1 N y se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo obtenida se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se recrystalizó en acetato de etilo y hexano para dar el compuesto del título como cristales incoloros (0,18 g, 74 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,93 (t, J = 7,4 Hz, 3 H), 1,48 - 1,62 (m, 2 H), 1,93 - 2,04 (m, 2 H), 2,24 - 2,39 (m, 5 H), 2,56 - 2,72 (m, 2 H), 2,76 - 2,95 (m, 4 H), 3,94 (s, 2 H), 5,37 - 5,49 (m, 1 H), 6,98 (dd, J = 8,0, 1,9 Hz, 1 H), 7,16 (dd, J = 11,2, 1,7 Hz, 1 H), 7,25 (t, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,50 - 7,62 (m, 2 H), 7,63 - 7,76 (m, 2 H), 12,45 (s, 1 H)

Ejemplo 124

6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil-4-(tetrahidro-2H-piran-3-il)[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

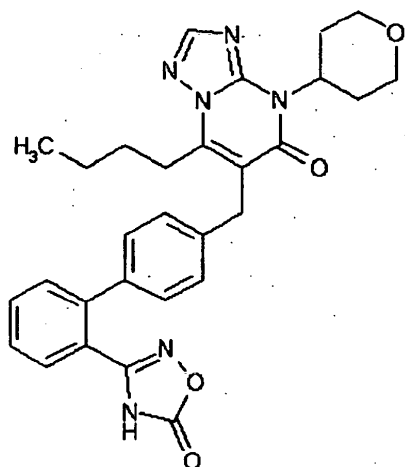


- 5 Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (0,66 g), hidrogenocarbonato de sodio (1,1 g) y dimetilsulfóxido (10 ml) se agitó a 40 °C durante 30 min, se añadió 4'-[[5-oxo-7-propil-4-(tetrahidro-2H-piran-3-il)-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo (0,15 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (10 ml).
- 10 Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,12 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,1 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenosulfato de potasio y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como un sólido amorfo incoloro (0,057 g, 18 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,92 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,45 - 1,60 (m, 2 H), 1,63 - 1,96 (m, 3 H), 2,64 - 2,84 (m, 1 H), 2,87 - 2,97 (m, 2 H), 3,32 - 3,41 (m, 1 H), 3,75 - 3,90 (m, 2 H), 3,96 (s, 2 H), 4,22 (t, J = 10,6 Hz, 1 H), 4,92 - 5,07 (m, 1 H), 7,18 - 7,25 (m, 2 H), 7,28 - 7,36 (m, 2 H), 7,53 (dd, J = 16,1, 7,8 Hz, 2 H), 7,61 - 7,73 (m, 2 H), 8,19 (s, 1 H), 12,38 (s, 1 H)

20 Ejemplo 125

7-butil-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona



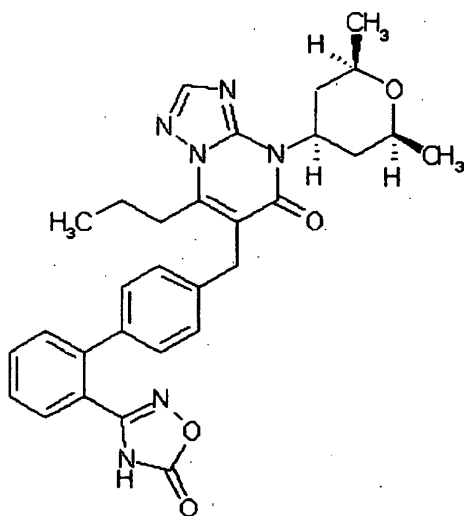
- 25 Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (1,2 g), hidrogenocarbonato de sodio (1,9 g) y dimetilsulfóxido (10 ml) se agitó a 40 °C durante 30 min, se añadió 7-butil-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona (0,52 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h.

La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (15 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,22 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,18 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenosulfato de potasio y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como un sólido amorfo incoloro (0,29 g, 50 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,84 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,29 - 1,41 (m, 2 H), 1,42 - 1,55 (m, 2 H), 1,55 - 1,67 (m, 2 H), 2,65 - 2,87 (m, 2 H), 2,88 - 3,00 (m, 2 H), 3,43 (t, J = 11,3 Hz, 2 H), 3,93 - 4,04 (m, 4 H), 5,09 - 5,25 (m, 1 H), 7,18 - 7,25 (m, 2 H), 7,28 - 7,34 (m, 2 H), 7,46 - 7,59 (m, 2 H), 7,59 - 7,73 (m, 2 H), 8,20 (s, 1 H), 12,39 (s, 1 H)

Ejemplo 126

4-[(2R,4r,6S)-2,6-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il]-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

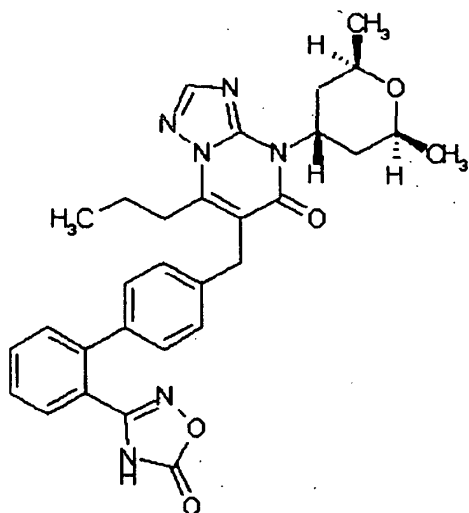


Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (1,2 g), hidrogenocarbonato de sodio (1,9 g) y dimetilsulfóxido (10 ml) se agitó a 40 °C durante 30 min, se añadió 4'-({4-[(2R,4r,6S)-2,6-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo (0,54 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (10 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,22 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,18 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenosulfato de potasio y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como cristales incoloros (0,41 g, 69 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,92 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,14 (d, J = 6,0 Hz, 6 H), 1,48 - 1,60 (m, 2 H), 1,60 - 1,73 (m, 2 H), 2,36 (c, J = 12,0 Hz, 2 H), 2,89 - 2,98 (m, 2 H), 3,51 - 3,63 (m, 2 H), 3,96 (s, 2 H), 5,12 - 5,29 (m, 1 H), 7,18 - 7,25 (m, 2 H), 7,27 - 7,36 (m, 2 H), 7,46 - 7,59 (m, 2 H), 7,61 - 7,75 (m, 2 H), 8,19 (s, 1 H), 12,38 (s, 1 H)

Ejemplo 127

4-[(2R,4s,6S)-2,6-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il]-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

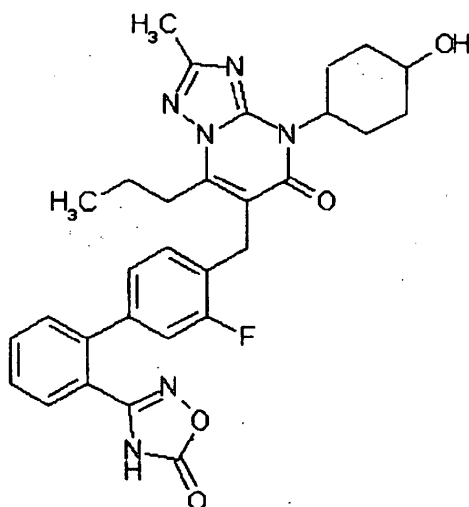


- 5 Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (0,21 g), hidrogenocarbonato de sodio (0,34 g) y dimetilsulfóxido (5 ml) se agitó a 40 °C durante 30 min, se añadió 4'-((4-[(2R,4s,6S)-2,6-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil)bifenil-2-carbonitrilo (0,098 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (5 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,039 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,033 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenosulfato de potasio y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como cristales incoloros (0,058 g, 53 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,92 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,10 (d, J = 6,2 Hz, 6 H), 1,48 - 1,69 (m, 4 H), 2,37 - 2,48 (m, 2 H), 2,86 - 2,98 (m, 2 H), 3,98 (s, 2 H), 4,09 - 4,20 (m, 2 H), 5,29 (t, J = 7,1 Hz, 1 H), 7,19 - 7,26 (m, 2 H), 7,28 - 7,35 (m, 2 H), 7,47 - 7,58 (m, 2 H), 7,61 - 7,71 (m, 2 H), 8,17 - 8,21 (m, 1 H), 12,38 (s, 1 H)

Ejemplo 128

- 20 6-[[3-fluoro-2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-4-(4-hidroxiciclohexil)-2-metil-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona



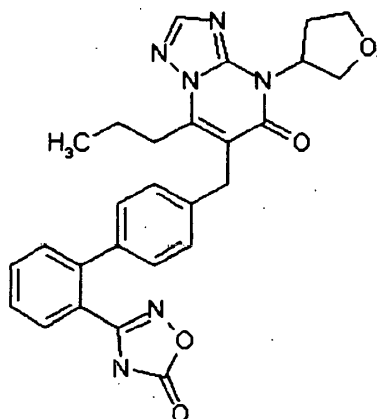
A una solución (5 ml) de 6-[[3-fluoro-2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-2-metil-4-(4-oxociclohexil)-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona (0,1 g) en metanol se añadió borohidruro de sodio

(0,014 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después de la evaporación del disolvente a presión reducida, el residuo se extrajo con agua y acetato de etilo. La capa de acetato de etilo obtenida se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,046 g, 46 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,92 (t, J = 7,3 Hz, 3 H) 1,20 - 1,42 (m, 4 H) 1,44 - 1,66 (m, 4 H) 1,71 - 1,82, 1,88 - 1,97 (m, 2 H combinados) 2,36 (s, 3 H) 2,83 - 2,92 (m, 2 H) 3,40 - 3,54, 3,82 - 3,88 (m, 1 H combinados) 3,91 (s, 2 H) 4,33 - 4,66 (m, 1 H) 4,72 - 4,87 (m, 1 H) 6,98 (dd, J = 7,9, 1,7 Hz, 1 H) 7,10 - 7,27 (m, 2 H) 7,49 - 7,63 (m, 2 H) 7,64 - 7,75 (m, 2 H) 12,45 (s, 1 H)

Ejemplo 129

6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil-4-(tetrahydrofuran-3-il)[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

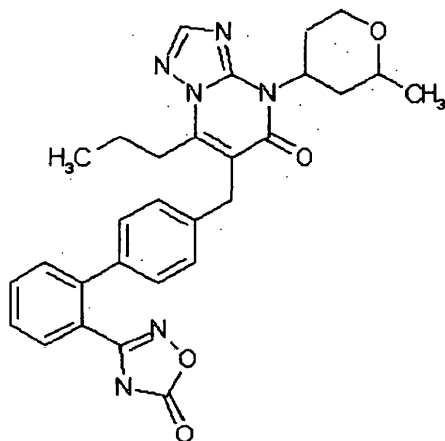


Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (0,42 g), hidrogenocarbonato de sodio (0,67 g) y dimetilsulfóxido (10 ml) se agitó a 40 °C durante 30 min, se añadió 4'-[[5-oxo-7-propil-4-(tetrahydrofuran-3-il)-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo (0,18 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahydrofurano (10 ml). Se añadieron N,N'-carbonyldiimidazol (0,078 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,066 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenosulfato de potasio y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como un sólido amorfo incoloro (0,025 g, 13 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,92 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,47 - 1,64 (m, 2 H), 2,06 - 2,24 (m, 1 H), 2,42 - 2,48 (m, 1 H), 2,87 - 2,99 (m, 2 H), 3,82 - 4,00 (m, 5 H), 4,17 (c, J = 7,7 Hz, 1 H), 5,57 - 5,72 (m, 1 H), 7,20 - 7,25 (m, 2 H), 7,30 - 7,35 (m, 2 H), 7,48 - 7,58 (m, 2 H), 7,62 - 7,73 (m, 2 H), 8,20 (s, 1 H), 12,38 (s, 1 H)

Ejemplo 130

4-(2-metiltetrahydro-2H-piran-4-il)-6-{[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil}-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

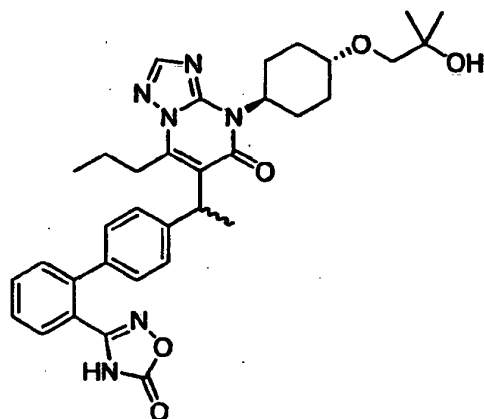


- 5 Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (0,95 g), hidrogenocarbonato de sodio (1,5 g) y dimetilsulfóxido (15 ml) se agitó a 40 °C durante 30 min, se añadió 4'-[4-(2-metiltetrahydro-2H-piran-4-il)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metilbifenil-2-carbonitrilo (0,43 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (10 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,18 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,15 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenosulfato de potasio y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del
- 10
- 15 título como un sólido amorfo incoloro (0,23 g, 47 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,93 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,13 - 1,30 (m, 3 H), 1,44 - 1,75 (m, 4 H), 2,34 - 2,47, 2,59 - 2,99 (m, 4 H combinados), 3,41 - 3,58, 3,66 - 3,82 (m, 2 H combinados), 3,91 - 4,03, 4,22 - 4,31 (m, 3 H combinados), 5,08 - 5,24, 5,36 - 5,51 (m, 1 H combinados), 7,17 - 7,25 (m, 2 H), 7,27 - 7,36 (m, 2 H), 7,47 - 7,58 (m, 2 H), 7,61 - 7,73 (m, 2 H), 8,20 (s, 1 H), 12,38 (s a, 1 H)

20 Ejemplo 131

4-[trans-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)ciclohexil]-6-{1-[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]etil}-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona



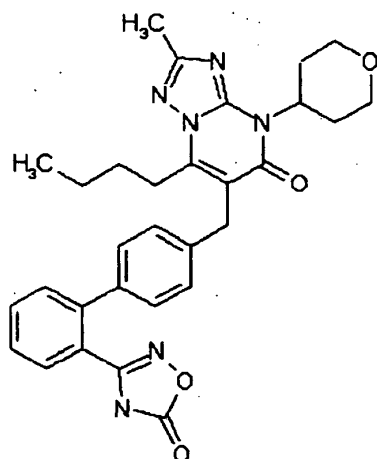
- 25 Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (0,75 g), hidrogenocarbonato de sodio (1,20 g) y dimetilsulfóxido (10 ml) se agitó a 40 °C durante 30 min, se añadió 4'-[1-[4-(trans-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)ciclohexil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]etil]bifenil-2-carbonitrilo (0,39 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 15 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (10 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,20 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,20 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de
- 30

reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenosulfato de potasio y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como un sólido amorfo incoloro (0,16 g, 37 %).

- 5 RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,12 (t, $J = 7,5$ Hz, 3 H), 1,18 (s, 6 H), 1,34 - 1,94 (m, 9 H), 2,10 - 2,24 (m, 2 H), 2,35 (s, 1 H), 2,54 - 2,72 (m, 2 H), 3,00 - 3,20 (m, 2 H), 3,28 (s, 2 H), 3,34 - 3,48 (m, 1 H), 4,36 - 4,48 (m, 1 H), 4,86 - 5,02 (m, 1 H), 7,24 - 7,30 (m, 2 H), 7,36 - 7,52 (m, 4 H), 7,56 - 7,64 (m, 1 H), 7,84 - 7,88 (m, 1 H), 7,90 (s, 1 H)

Ejemplo 132

- 10 7-butil-2-metil-6-([2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

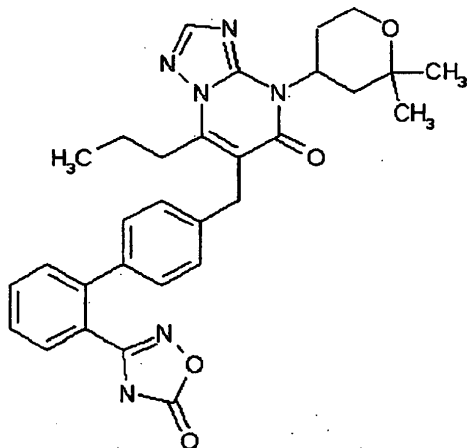


- Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (1,1 g), hidrogenocarbonato de sodio (1,8 g) y dimetilsulfóxido (15 ml) se agitó a 40 °C durante 30 min, se añadió 4'-([7-butil-2-metil-5-oxo-4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4,5-dihidro[1,2,9]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil)bifenil-2-carbonitrilo (0,52 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (15 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,21 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,18 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenosulfato de potasio y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como cristales incoloros (0,31 g, 52 %).

- 25 RMN de ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 0,21 (t, $J = 7,1$ Hz, 3 H), 0,64 - 1,05 (m, 6 H), 1,74 (s, 3 H), 2,05 - 2,37 (m, 4 H), 2,80 (t, $J = 11,6$ Hz, 2 H), 3,28 - 3,41 (m, 4 H), 4,43 - 4,59 (m, 1 H), 6,55 - 6,63 (m, 2 H), 6,64 - 6,72 (m, 2 H), 6,81 - 6,97 (m, 2 H), 6,98 - 7,10 (m, 2 H), 11,76 (s, 1 H)

Ejemplo 133

4-(2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

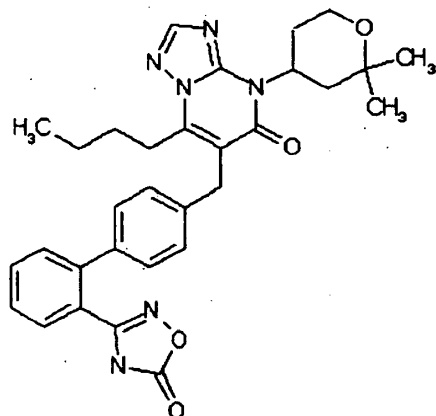


- 5 Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (0,89 g), hidrogenocarbonato de sodio (1,4 g) y dimetilsulfóxido (10 ml) se agitó a 40 °C durante 30 min, se añadió 4'-[[4-(2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo (0,41 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (10 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,17 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,14 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenosulfato de potasio y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como cristales incoloros (0,25 g, 54 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,93 (t, J = 7,4 Hz, 3 H), 1,18 (s, 3 H), 1,26 (s, 3 H), 1,46 - 1,65 (m, 4 H), 2,52 - 2,62 (m, 1 H), 2,65 - 2,83 (m, 1 H), 2,90 - 2,97 (m, 2 H), 3,62 - 3,81 (m, 2 H), 3,97 (s, 2 H), 5,28 - 5,45 (m, 1 H), 7,18 - 7,25 (m, 2 H), 7,26 - 7,37 (m, 2 H), 7,53 (dd, J = 16,1, 7,8 Hz, 2 H), 7,63 - 7,74 (m, 2 H), 8,20 (s, 1 H), 12,38 (s, 1 H)

20 Ejemplo 134

7-butil-4-(2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona



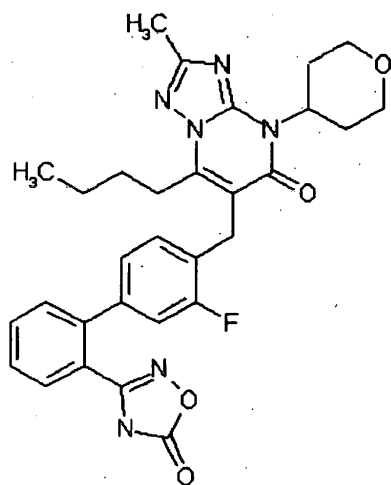
- 25 Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (0,95 g), hidrogenocarbonato de sodio (1,5 g) y dimetilsulfóxido (10 ml) se agitó a 40 °C durante 30 min, se añadió 4'-[[7-butil-4-(2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)-5-oxo-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo (0,45 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (10 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,18 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,15 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de

reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenosulfato de potasio y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como cristales incoloros (0,21 g, 42 %).

- 5 RMN de ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,84 (t, $J = 7,2$ Hz, 3 H), 1,19 (s, 3 H), 1,26 (s, 3 H), 1,28 - 1,41 (m, 2 H), 1,40 - 1,64 (m, 4 H), 2,52 - 2,61 (m, 1 H), 2,62 - 2,82 (m, 1 H), 2,89 - 3,01 (m, 2 H), 3,63 - 3,81 (m, 2 H), 3,96 (s, 2 H), 5,31 - 5,47 (m, 1 H), 7,19 - 7,26 (m, 2 H), 7,28 - 7,35 (m, 2 H), 7,46 - 7,59 (m, 2 H), 7,61 - 7,74 (m, 2 H), 8,20 (s, 1 H), 12,39 (s, 1 H)

Ejemplo 135

- 10 7-butil-6-[[3-fluoro-2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-2-metil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona.

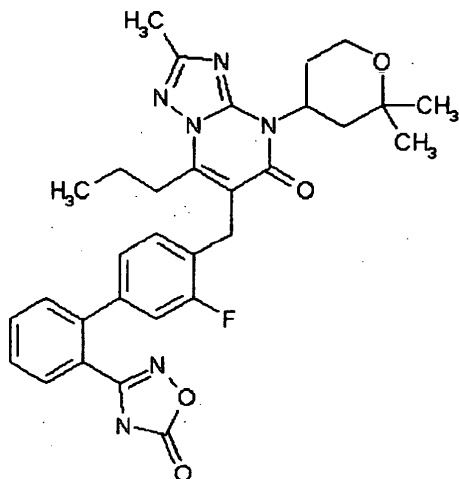


- 15 Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (1 g), hidrogenocarbonato de sodio. (1,7 g) y dimetilsulfóxido (10 ml) se agitó a 40 °C durante 30 min, se añadió 4'-[[7-butil-2-metil-5-oxo-4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]-3'-fluorobifenil-2-carbonitrilo (0,49 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida; y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (10 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,19 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,16 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenosulfato de potasio y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como cristales incoloros (0,32 g, 57 %).

- 25 RMN de ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,84 (t, $J = 7,2$ Hz, 3 H), 1,26 - 1,42 (m, 2 H), 1,45 - 1,62 (m, 4 H), 2,37 (s, 3 H), 2,66 - 2,84 (m, 2 H), 2,84 - 2,93 (m, 2 H), 3,42 (t, $J = 11,4$ Hz, 2 H), 3,89 - 4,00 (m, 4 H), 5,02 - 5,18 (m, 1 H), 6,98 (dd, $J = 8,0, 1,5$ Hz, 1 H), 7,13 - 7,28 (m, 2 H), 7,49 - 7,62 (m, 2 H), 7,63 - 7,75 (m, 2 H), 12,46 (s, 1 H)

Ejemplo 136

4-(2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)-6-[[3-fluoro-2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-2-metil-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

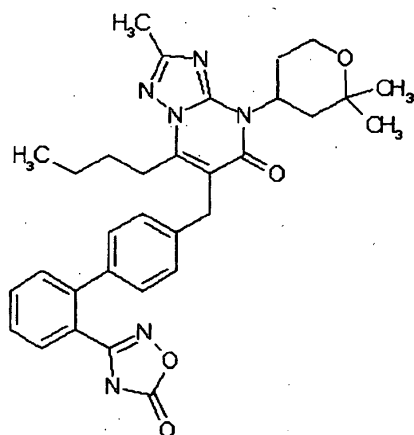


- 5 Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (0,69 g), hidrogenocarbonato de sodio (1,1 g) y dimetilsulfóxido (10 ml) se agitó a 40 °C durante 30 min, se añadió 4'-[[4-(2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)-2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]-3'-fluorobifenil-2-carbonitrilo (0,34 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (10 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,13 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,11 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenosulfato de potasio y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como cristales incoloros (0,23 g, 62 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,92 (t, J = 7,4 Hz, 3 H), 1,18 (s, 3 H), 1,24 (s, 3 H), 1,48 - 1,64 (m, 4 H), 2,38 (s, 3 H), 2,51 - 2,59 (m, 1 H), 2,64 - 2,81 (m, 1 H), 2,83 - 2,93 (m, 2 H), 3,61 - 3,79 (m, 2 H), 3,92 (s, 2 H), 5,20 - 5,41 (m, 1 H), 6,99 (dd, J = 8,0, 1,5 Hz, 1 H), 7,11 - 7,27 (m, 2 H), 7,49 - 7,62 (m, 2 H), 7,64 - 7,77 (m, 2 H), 12,45 (s, 1 H)

Ejemplo 137

- 20 7-butil-4-(2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)-2-metil-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona



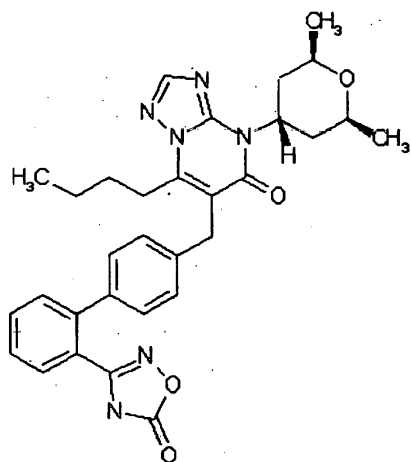
- 25 Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (0,8 g), hidrogenocarbonato de sodio (1,3 g) y dimetilsulfóxido (10 ml) se agitó a 40 °C durante 30 min, se añadió 4'-[[7-butil-4-(2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)-2-metil-5-oxo-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo (0,39 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (10 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,15 g) y, a continuación, 1,8-

diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,13 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenosulfato de potasio y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como cristales incoloros (0,25 g, 58 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,83 (t, $J = 7,4$ Hz, 3 H), 1,18 (s, 3 H), 1,25 (s, 3 H), 1,28 - 1,40 (m, 2 H), 1,42 - 1,61 (m, 4 H), 2,37 (s, 3 H), 2,52 - 2,59 (m, 1 H), 2,65 - 2,81 (m, 1 H), 2,84 - 2,95 (m, 2 H), 3,62 - 3,80 (m, 2 H), 3,93 (s, 2 H), 5,24 - 5,42 (m, 1 H), 7,18 - 7,25 (m, 2 H), 7,25 - 7,33 (m, 2 H), 7,45 - 7,59 (m, 2 H), 7,61 - 7,74 (m, 2 H), 12,38 (s a, 1 H)

Ejemplo 138

7-butil-4-[(2R,4s,6S)-2,6-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il]-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

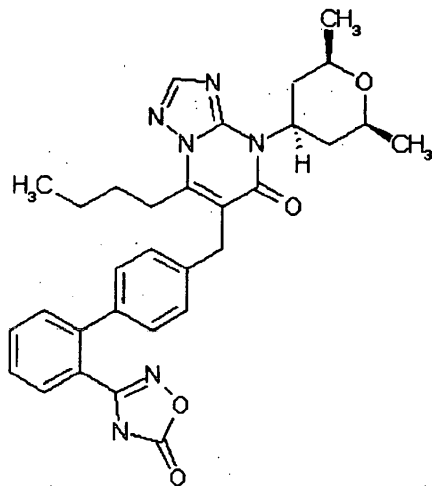


Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (0,2 g), hidrogenocarbonato de sodio (3,2 g) y dimetilsulfóxido (5 ml) se agitó a 40 °C durante 30 min, se añadió 4'-((7-butil-4-[(2R,4s,6S)-2,6-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il]-5-oxo-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil)bifenil-2-carbonitrilo (0,094 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (5 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,037 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,031 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenosulfato de potasio y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como cristales incoloros (0,029 g, 28 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,84 (t, $J = 7,2$ Hz, 3 H), 1,07 - 1,17 (m, 6 H), 1,28 - 1,41 (m, 2 H), 1,41 - 1,69 (m, 4 H), 2,39 - 2,48 (m, 2 H), 2,88 - 2,98 (m, 2 H), 3,98 (s, 2 H), 4,09 - 4,22 (m, 2 H), 5,22 - 5,35 (m, 1 H), 7,20 - 7,25 (m, 2 H), 7,28 - 7,35 (m, 2 H), 7,47 - 7,60 (m, 2 H), 7,62 - 7,72 (m, 2 H), 8,18 (s, 1 H), 12,39 (s, 1 H)

Ejemplo 139

7-butil-4-[(2R,4r,6S)-2,6-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]-6-[[2-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

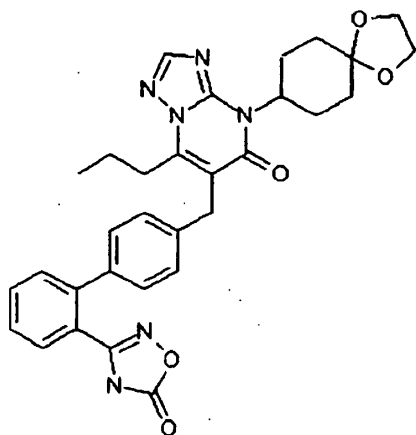


- 5 Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (0,58 g), hidrogenocarbonato de sodio (0,93 g) y dimetilsulfóxido (5 ml) se agitó a 40 °C durante 30 min, se añadió 4'-([7-butil-4-[(2R,4r,6S)-2,6-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]-5-oxo-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil)bifenil-2-carbonitrilo (0,27 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahydrofurano (10 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,11 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,092 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenosulfato de potasio y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como cristales incoloros (0,2 g, 66 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,84 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,15 (d, J = 6,1 Hz, 6 H), 1,28 - 1,41 (m, 2 H), 1,42 - 1,54 (m, 2 H), 1,60 - 1,72 (m, 2 H), 2,36 (c, J = 12,1 Hz, 2 H), 2,90 - 2,99 (m, 2 H), 3,48 - 3,62 (m, 2 H), 3,96 (s, 2 H), 5,12 - 5,26 (m, 1 H), 7,18 - 7,25 (m, 2 H), 7,28 - 7,33 (m, 2 H), 7,46 - 7,59 (m, 2 H), 7,61 - 7,74 (m, 2 H), 8,19 (s, 1 H), 12,39 (s, 1 H)

20 Ejemplo 140

4-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il)-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona



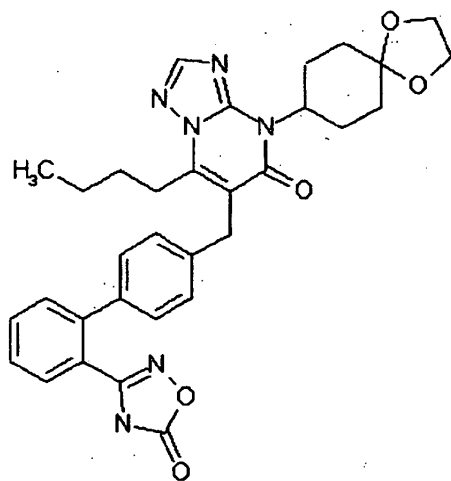
- 25 Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (0,82 g), hidrogenocarbonato de sodio (1,3 g) y dimetilsulfóxido (10 ml) se agitó a 40 °C durante 30 min, se añadió 4'-[[4-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo (0,4 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en

tetrahidrofurano (10 ml)). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,15 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,13 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenosulfato de potasio y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como cristales incoloros (0,27 g, 64 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,93 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,44 - 1,82 (m, 8 H), 2,68 - 2,84 (m, 2 H), 2,86 - 2,98 (m, 2 H), 3,82 - 3,99 (m, 6 H), 4,88 - 5,03 (m, 1 H), 7,15 - 7,26 (m, 2 H), 7,28 - 7,34 (m, 2 H), 7,45 - 7,58 (m, 2 H), 7,60 - 7,73 (m, 2 H), 8,19 (s, 1 H), 12,38 (s, 1 H)

Ejemplo 141

7-butil-4-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il)-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

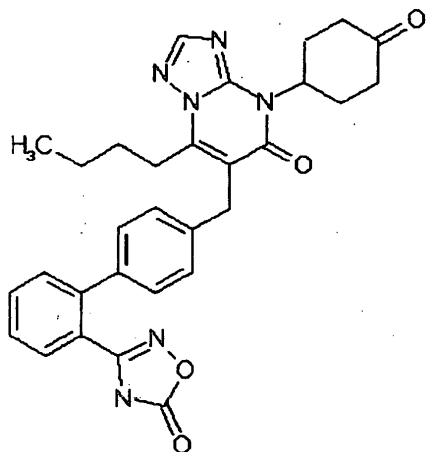


Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (0,79 g), hidrogenocarbonato de sodio (1,3 g) y dimetilsulfóxido. (10 ml) se agitó a 40 °C durante 30 min, se añadió 4'-[[7-butil-4-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il)-5-oxo-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo (0,4 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (10 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,15 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,13 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenosulfato de potasio y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como cristales incoloros (0,32 g, 72 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,84 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,29 - 1,54 (m, 4 H), 1,56 - 1,70 (m, 4 H), 1,71 - 1,83 (m, 2 H), 2,70 - 2,88 (m, 2 H), 2,90 - 2,99 (m, 2 H), 3,83 - 3,98 (m, 6 H), 4,90 - 5,04 (m, 1 H), 7,19 - 7,25 (m, 2 H), 7,27 - 7,35 (m, 2 H), 7,46 - 7,58 (m, 2 H), 7,61 - 7,72 (m, 2 H), 8,19 (s, 1 H), 12,39 (s, 1 H)

Ejemplo 142

7-butil-4-(4-oxociclohexil)-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

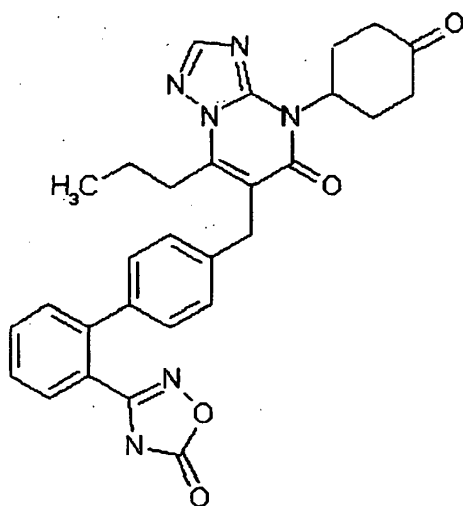


- 5 Una mezcla de 7-butil-4-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il)-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona (0,27 g), ácido clorhídrico 6 N (2 ml) y tetrahidrofurano (10 ml) se agitó a 40 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por
10 cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como cristales incoloros (0,21 g, 83 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,84 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,27 - 1,40 (m, 2 H), 1,43 - 1,55 (m, 2 H), 1,96 - 2,06 (m, 2 H), 2,32 (d, J = 14,8 Hz, 2 H), 2,58 - 2,75 (m, 2 H), 2,78 - 2,99 (m, 4 H), 3,98 (s, 2 H), 5,39 - 5,56 (m, 1 H), 7,19 - 7,26 (m, 2 H), 7,28 - 7,36 (m, 2 H), 7,45 - 7,59 (m, 2 H), 7,62 - 7,72 (m, 2 H), 8,19 (s, 1 H), 12,40 (s, 1 H)

Ejemplo 143

- 15 4-(4-oxociclohexil)-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

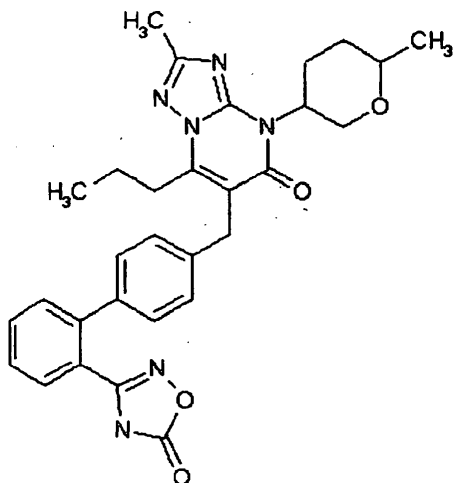


- 20 Una mezcla de 4-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il)-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona (0,27 g), ácido clorhídrico 6 N (2 ml) y tetrahidrofurano (10 ml) se agitó a 40 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por
25 cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como cristales incoloros (0,2 g, 81 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,93 (t, J = 7,4 Hz, 3 H), 1,48 - 1,62 (m, 2 H), 1,96 - 2,06 (m, 2 H), 2,26 - 2,37 (m, 2 H), 2,59 - 2,75 (m, 2 H), 2,77 - 2,99 (m, 4 H), 3,98 (s, 2 H), 5,40 - 5,55 (m, 1 H), 7,16 - 7,25 (m, 2 H), 7,28 - 7,36 (m, 2 H), 7,53 (dd, J = 16,1, 7,8 Hz, 2 H), 7,61 - 7,75 (m, 2 H), 8,20 (s, 1 H), 12,39 (s, 1 H)

Ejemplo 144

2-metil-4-(6-metiltetrahidro-2H-piran-3-il)-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,9]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

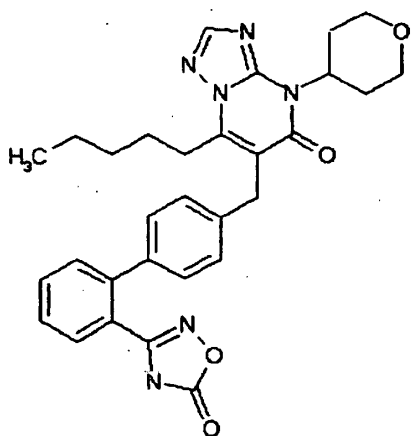


- 5 Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (0,39 g), hidrogenocarbonato de sodio (0,64 g) y dimetilsulfóxido (5 ml) se agitó a 40 °C durante 30 min, se añadió 4'-[[2-metil-4-(6-metiltetrahidro-2H-piran-3-il)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo (0,18 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (5 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,073 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,062 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenosulfato de potasio y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como un sólido amorfo incoloro (0,097 g, 47 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,91 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,13 (d, J = 6,2 Hz, 3 H), 1,30 - 1,59 (m, 3 H), 1,72 - 1,87 (m, 2 H), 2,35 (s, 3 H), 2,69 - 2,92 (m, 3 H), 3,42 - 3,55 (m, 1 H), 3,78 (dd, J = 8,5, 2,3 Hz, 1 H), 3,93 (s, 2 H), 4,28 (t, J = 10,7 Hz, 1 H), 4,86 - 5,00 (m, 1 H), 7,18 - 7,25 (m, 2 H), 7,26 - 7,32 (m, 2 H), 7,47 - 7,59 (m, 2 H), 7,61 - 7,74 (m, 2 H), 12,38 (s a, 1 H)

20 Ejemplo 145

6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-pentil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona



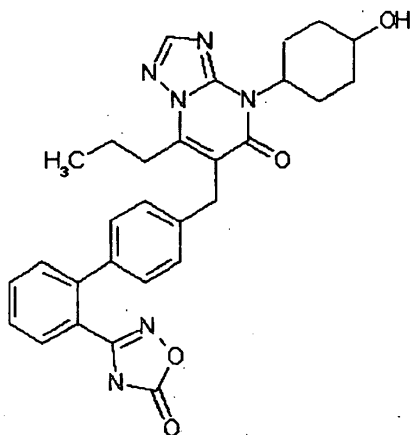
- 25 Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (1 g), hidrogenocarbonato de sodio (1,7 g) y dimetilsulfóxido (10 ml) se agitó a 40 °C durante 30 min, se añadió 4'-[[5-oxo-7-pentil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo (0,48 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (10 ml).

Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,19 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,16 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenosulfato de potasio y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como un sólido amorfo incoloro (0,37 g, 68 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,81 (t, J = 7,0 Hz, 3 H), 1,17 - 1,37 (m, 4 H), 1,45 - 1,64 (m, 4 H), 2,67 - 2,84 (m, 2 H), 2,87 - 2,98 (m, 2 H), 3,43 (t, J = 11,2 Hz, 2 H), 3,93 - 4,03 (m, 4 H), 5,09 - 5,25 (m, 1 H), 7,18 - 7,25 (m, 2 H), 7,28 - 7,34 (m, 2 H), 7,44 - 7,59 (m, 2 H), 7,62 - 7,74 (m, 2 H), 8,20 (s, 1 H), 12,39 (s, 1 H)

Ejemplo 146

4-(4-hidroxiciclohexil)-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

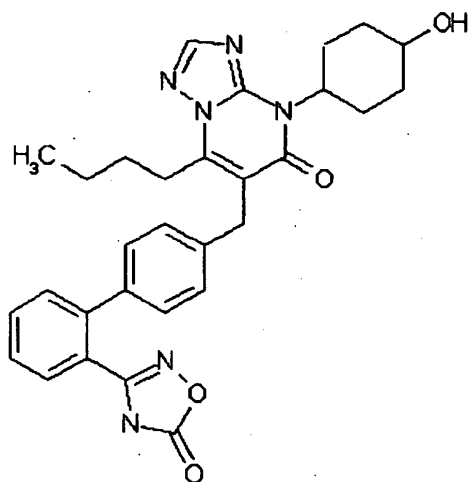


A una solución (10 ml) de 4-(4-oxociclohexil)-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona (0,14 g) en metanol se añadió borohidruro de sodio (0,011 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después de la evaporación del disolvente a presión reducida, el residuo se extrajo con agua y acetato de etilo. La capa de acetato de etilo obtenida se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como un sólido amorfo incoloro (0,09 g, 66 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,92 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,21 - 1,99 (m, 8 H), 2,51 - 2,65 (m, 2 H), 2,86 - 3,00 (m, 2 H), 3,39 - 3,99 (m, 3 H), 4,33 - 4,69 (m, 1 H), 4,79 - 4,96 (m, 1 H), 7,18 - 7,25 (m, 2 H), 7,27 - 7,34 (m, 2 H), 7,46 - 7,59 (m, 2 H), 7,62 - 7,73 (m, 2 H), 8,18 (s, 1 H), 12,38 (s, 1 H)

Ejemplo 147

7-butil-4-(4-hidroxiciclohexil)-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

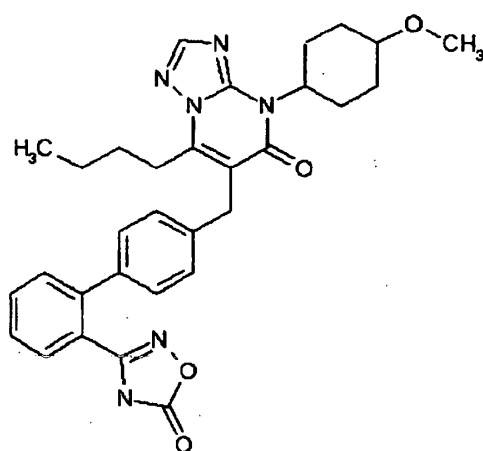


A una mezcla de 7-butil-4-(4-oxociclohexil)-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona (0,08 g), tetrahidrofurano (3 ml) y metanol (3 ml) se añadió borohidruro de sodio (0,007 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después de la evaporación del disolvente a presión reducida, el residuo se extrajo con agua y acetato de etilo. La capa de acetato de etilo obtenida se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como un sólido amorfo incoloro (0,04 g, 48 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,84 (t, J = 7,2 Hz, 3 H) 1,21 - 1,99 (m, 10 H) 2,52 - 2,62 (m, 2 H) 2,88 - 3,00 (m, 2 H) 3,39 - 3,56, 3,84 - 3,90 (m, 0 H combinados) 3,95 (s, 2 H) 4,34 - 4,68 (m, 1 H) 4,80 - 4,94 (m, 1 H) 7,18 - 7,34 (m, 4 H) 7,44 - 7,58 (m, 1 H) 7,61 - 7,73 (m, 1 H). 8,18 (s; 1 H) 12,39 (s, 1 H)

Ejemplo 148

7-butil-4-(4-metoxiciclohexil)-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

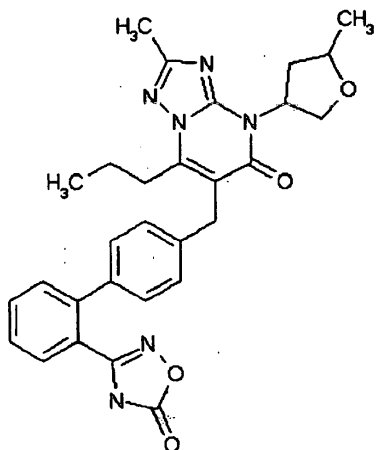


Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (0,34 g), hidrogenocarbonato de sodio (0,54 g) y dimetilsulfóxido (5 ml) se agitó a 40 °C durante 30 min, se añadió 4'-[[7-butil-4-(4-metoxiciclohexil)-5-oxo-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo (0,16 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (5 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,063 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,053 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenosulfato de potasio y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como un sólido amorfo incoloro (0,069 g, 39 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,83 (t, J = 6,9 Hz, 3 H) 1,21 - 1,54 (m, 8 H) 1,65 - 1,76 (m, 2 H) 2,06 - 2,18 (m, 2 H) 2,90 - 2,99 (m, 2 H) 3,13 - 3,28 (m, 4 H) 3,95 (s, 2 H) 4,84 - 4,99 (m, 1 H) 7,19 - 7,25 (m, 2 H) 7,27 - 7,33 (m, 2 H) 7,46 - 7,58 (m, 2 H) 7,62 - 7,72 (m, 2 H) 8,16 - 8,20 (m, 1 H) 12,38 (s, 1 H)

Ejemplo 149

2-metil-4-(5-metiltetrahidrofuran-3-il)-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

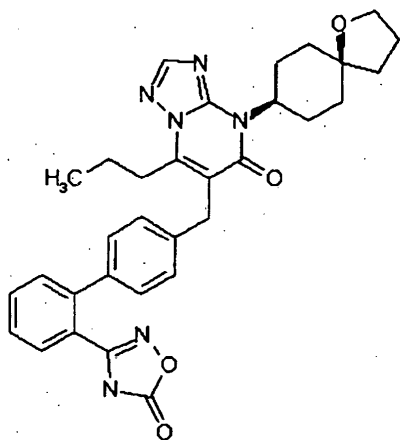


- 5 Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (0,22 g), hidrogenocarbonato de sodio (0,36 g) y dimetilsulfóxido (5 ml) se agitó a 40 °C durante 30 min, se añadió 4'-[[2-metil-4-(5-metiltetrahidrofuran-3-il)-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo (0,1 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (5 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,042 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,035 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenosulfato de potasio y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como cristales incoloros (0,076 g, 67 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,91 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,21 (d, J = 6,0 Hz, 3 H), 1,45 - 1,61 (m, 2 H), 1,66 - 1,82 (m, 1 H), 2,36 (s, 3 H), 2,42 - 2,56 (m, 1 H), 2,81 - 2,93 (m, 2 H), 3,89 - 4,07 (m, 4 H), 4,48 - 4,61 (m, 1 H), 5,55 - 5,68 (m, 1 H), 7,19 - 7,25 (m, 2 H), 7,27 - 7,33 (m, 2 H), 7,47 - 7,58 (m, 2 H), 7,61 - 7,73 (m, 2 H), 12,38 (s, 1 H)

20 Ejemplo 150

4-[(5S,8S)-1-oxaespиро[4.5]dec-8-il]-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona



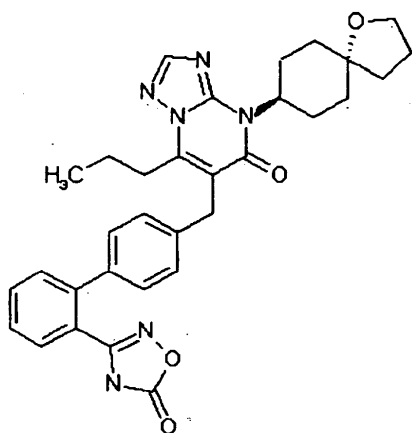
- 25 Una mezcla de 2-[[2'-cianobifenil-4-il]metil]-3-oxohexanoato de etilo (0,78 g) y N-(1-oxaespиро[4.5]dec-8-il)-4H-1,2,4-triazol-3-amina (0,25 g) se agitó bajo irradiación de microondas a 250 °C durante 20 min. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, el residuo obtenido se disolvió en dimetilsulfóxido (5 ml), y la mezcla se añadió a una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (0,55 g), hidrogenocarbonato de sodio (0,89 g) y dimetilsulfóxido (5 ml), que se había agitado por adelantado a 40 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 16 h, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se

secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, y se disolvió en tetrahidrofurano (10 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,1 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,088 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenosulfato de potasio y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como cristales incoloros (0,055 g, 9 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,93 (t, J = 7,4 Hz, 3 H), 1,40 - 1,77 (m, 10 H), 1,80 - 1,91 (m, 2 H), 2,71 - 3,00 (m, 4 H), 3,75 (t, J = 6,6 Hz, 2 H), 3,96 (s, 2 H), 4,82 - 4,97 (m, 1 H), 7,17 - 7,25 (m, 2 H), 7,28 - 7,34 (m, 2 H), 7,47 - 7,58 (m, 2 H), 7,61 - 7,73 (m, 2 H), 8,19 (s, 1 H), 12,38 (s, 1 H)

Ejemplo 151

4-[(5R,8R)-1-oxaespиро[4.5]dec-8-il]-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

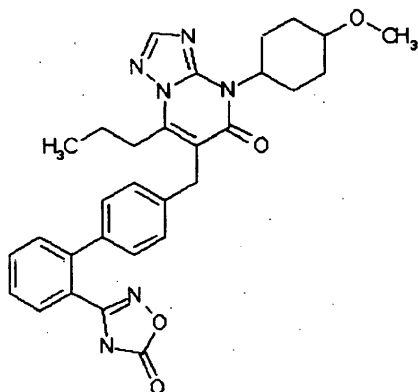


Una mezcla de 2-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-3-oxohexanoato de etilo (0,78 g) y N-(1-oxaespиро[4.5]dec-8-il)-4H-1,2,4-triazol-3-amina (0,25 g) se agitó bajo irradiación de microondas a 250 °C durante 20 min. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, el residuo obtenido se disolvió en dimetilsulfóxido (5 ml), y la mezcla se añadió a una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (0,55 g), hidrogenocarbonato de sodio (0,89 g) y dimetilsulfóxido (5 ml), que se había agitado por adelantado a 40 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 16 h, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, y se disolvió en tetrahidrofurano (10 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,1 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,088 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenosulfato de potasio y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como cristales incoloros (0,058 g, 9 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,93 (t, J = 7,4 Hz, 3 H), 1,43 - 1,74 (m, 8 H), 1,79 - 1,94 (m, 4 H), 2,53 - 2,69 (m, 2 H), 2,88 - 2,97 (m, 2 H), 3,72 (t, J = 6,2 Hz, 2 H), 3,96 (s, 2 H), 4,83 - 5,02 (m, 1 H), 7,18 - 7,25 (m, 2 H), 7,27 - 7,36 (m, 2 H), 7,53 (dd, J = 16,7, 7,6 Hz, 2 H), 7,61 - 7,75 (m, 2 H), 8,20 (s, 1 H), 12,38 (s, 1 H)

Ejemplo 152

4-(4-metoxiciclohexil)-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

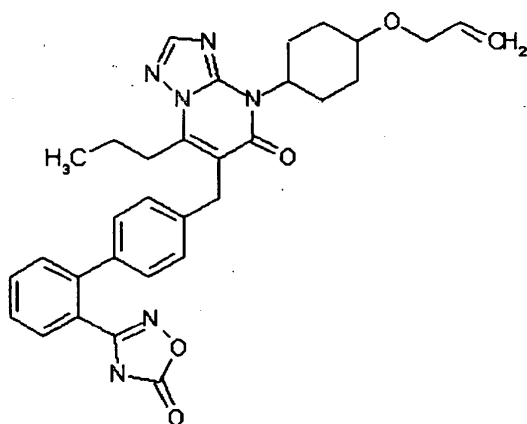


- 5 Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (0,38 g), hidrogenocarbonato de sodio (0,61 g) y dimetilsulfóxido (10 ml) se agitó a 40 °C durante 30 min, se añadió 4'-[[4-(4-metoxiciclohexil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo (0,21 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (10 ml).
- 10 Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,07 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,059 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenosulfato de potasio y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como un sólido amorfo incoloro (0,049 g, 25 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,93 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,12 - 1,76 (m, 6 H), 1,90 - 2,20 (m, 3 H), 2,54 - 2,97 (m, 4 H), 3,19 - 3,27 (m, 3 H), 3,96 (s, 2 H), 4,80 - 4,98 (m, 1 H), 7,19 - 7,23 (m, 2 H), 7,27 - 7,34 (m, 2 H), 7,46 - 7,58 (m, 2 H), 7,61 - 7,72 (m, 2 H), 8,19 (s, 1 H), 12,37 (s, 1 H)

Ejemplo 153

- 20 6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,9-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-4-[4-(prop-2-en-1-ilo)ciclohexil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona



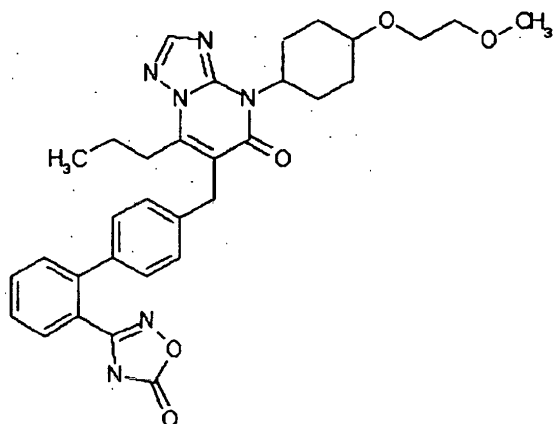
- 25 Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (0,41 g), hidrogenocarbonato de sodio (0,66 g) y dimetilsulfóxido (10 ml) se agitó a 40 °C durante 30 min, se añadió 4'-[[5-oxo-4-[4-(prop-2-en-1-ilo)ciclohexil]-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo (0,2 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (10 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,077 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,065 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenosulfato de potasio y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del

título como un sólido amorfo incoloro (0,13 g, 56 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,93 (t, J = 7,3 Hz, 3 H) 1,22 - 1,61 (m, 6 H) 1,63 - 1,75 (m, 1 H) 1,93 - 2,16 (m, 2 H) 2,52 - 2,97 (m, 4 H) 3,91 - 4,03 (m, 4 H) 4,84 - 5,00 (m, 1 H) 5,08 - 5,18 (m, 1 H) 5,21 - 5,40 (m, 1 H) 5,80 - 6,01 (m, 1 H) 7,19 - 7,25 (m, 2 H) 7,26 - 7,35 (m, 2 H) 7,46 - 7,59 (m, 2 H) 7,61 - 7,72 (m, 2 H) 8,14 - 8,21 (m, 1 H) 12,38 (s, 1 H)

Ejemplo 154

4-[4-(2-metoxietoxi)ciclohexil]-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

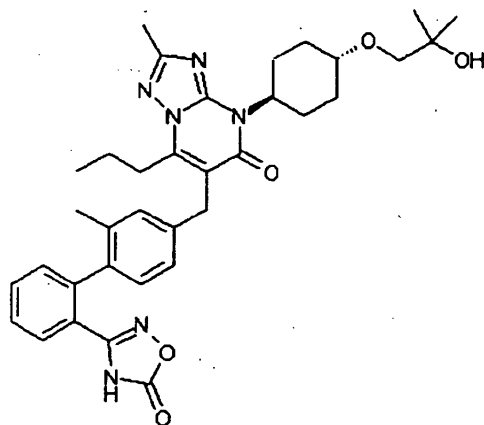


Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (0,15 g), hidrogenocarbonato de sodio (0,25 g) y dimetilsulfóxido (10 ml) se agitó a 40 °C durante 30 min, se añadió 4'-([4-[4-(2-metoxietoxi)ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil)bifenil-2-carbonitrilo (0,078 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (10 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,029 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,024 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenosulfato de potasio y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como un sólido amorfo incoloro (0,04 g, 46 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,92 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,17 - 1,74 (m, 6 H), 1,92 - 2,15 (m, 2 H), 2,52 - 2,85 (m, 2 H), 2,89 - 2,98 (m, 2 H), 3,24 (s, 3 H), 3,38 - 3,45 (m, 1 H), 3,47 - 3,59 (m, 4 H), 3,96 (s, 2 H), 4,84 - 4,98 (m, 1 H), 7,18 - 7,34 (m, 4 H), 7,53 (dd, J = 16,5, 7,8 Hz, 2 H), 7,61 - 7,72 (m, 2 H), 8,18 (s, 1 H), 12,37 (s a, 1 H)

Ejemplo 155

4-[trans-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)ciclohexil]-2-metil-6-[[2-metil-2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona



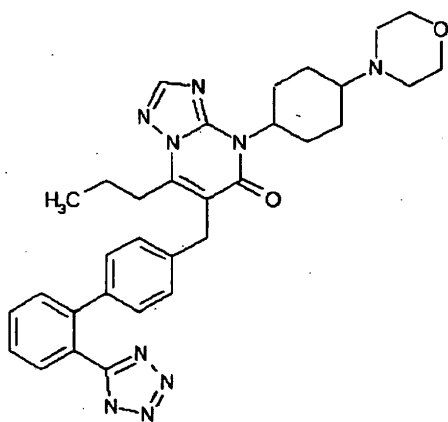
Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (0,75 g), hidrogenocarbonato de sodio (1,21 g) y dimetilsulfóxido (10 ml) se agitó a 40 °C durante 30 min, se añadió 4'-([4-[trans-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)ciclohexil]-2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-

dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)-2'-metilbifenil-2-carbonitrilo (0,41 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 15 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (10 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,20 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,20 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenosulfato de potasio y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como un sólido amorfo incoloro (0,26 g, 58 %).

- 10 RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,08 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,20 (s, 6 H), 1,36 - 1,85 (m, 6 H), 2,01 (s, 3 H), 2,10 - 2,24 (m, 2 H), 2,43 (s, 3 H), 2,60 - 2,80 (m, 2 H), 2,96 - 3,10 (m, 2 H), 3,31 (s, 2 H), 3,38 - 3,52 (m, 1 H), 3,94 (s, 2 H), 4,92 - 5,06 (m, 1 H), 7,06 - 7,30 (m, 4 H), 7,46 - 7,64 (m, 2 H), 7,98 - 8,06 (m, 1 H)

Ejemplo 156

4-(4-morfolin-4-ilciclohexil)-7-propil-6-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-il]metil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona



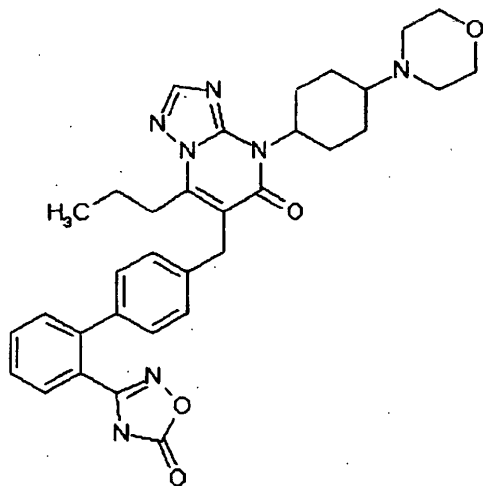
- 15 Una mezcla de 4'-[[4-(4-morfolin-4-ilciclohexil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo (0,08 g), óxido de dibutilestaño (0,0037 g), azidotrimetilsilano (0,26 g) y tolueno (10 ml) se agitó a 110 °C durante 48 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como un sólido amorfo incoloro (0,02 g, 23 %).

20 RMN de ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 0,90 (t, J = 7,1 Hz, 3 H), 1,36 - 1,61 (m, 6 H), 2,06 - 2,17 (m, 3 H), 2,41 - 2,60 (m, 4 H), 2,68 - 2,93 (m, 4 H), 3,69 (s, 4 H), 3,91 (s, 2 H), 4,86 - 4,99 (m, 1 H), 6,99 (d, J = 8,1 Hz, 2 H), 7,17 (d, J = 8,1 Hz, 2 H), 7,53 (dd, J = 13,6, 7,3 Hz, 2 H), 7,58 - 7,68 (m, 2 H), 8,19 (s, 1 H)

25

Ejemplo 157

4-(4-morfolin-4-ilciclohexil)-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

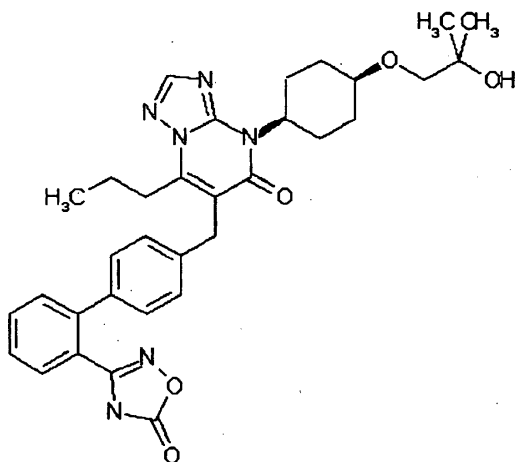


- 5 Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (0,23 g), hidrogenocarbonato de sodio (0,38 g) y dimetilsulfóxido (10 ml) se agitó a 40 °C durante 30 min, se añadió 4'-[[4-(4-morfolin-4-ilciclohexil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo (0,12 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (10 ml).
- 10 Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,043 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,037 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en agua, y la mezcla se ajustó a pH 7 con ácido clorhídrico 1 N y se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo obtenida se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como un sólido amorfo incoloro (0,025 g, 20 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,92 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,31 - 1,59 (m, 6 H), 2,03 - 2,20 (m, 3 H), 2,42 (s a, 4 H), 2,71 - 2,96 (m, 4 H), 3,61 - 3,69 (m, 4 H), 3,96 (s, 2 H), 4,86 - 5,01 (m, 1 H), 7,19 - 7,26 (m, 2 H), 7,27 - 7,33 (m, 2 H), 7,46 - 7,58 (m, 2 H), 7,60 - 7,72 (m, 2 H), 8,18 (s, 1 H), 12,32 (s a, 1 H)

Ejemplo 158

- 20 4-[cis-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)ciclohexil]-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona



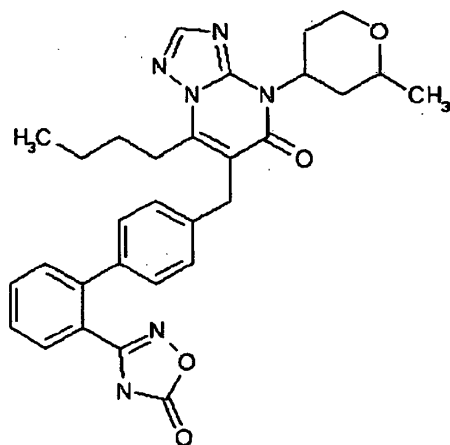
- 25 Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (0,26 g), hidrogenocarbonato de sodio (0,42 g) y dimetilsulfóxido (10 ml) se agitó a 40 °C durante 30 min, se añadió 4'-[[4-[4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo (0,14 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en

tetrahidrofurano (10 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,049 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,041 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenosulfato de potasio y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como cristales incoloros (0,069 g, 46 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,94 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,18 (s, 6 H), 1,37 - 1,60 (m, 6 H), 1,93 - 2,08 (m, 2 H), 2,74 - 2,97 (m, 4 H), 3,15 (s, 2 H), 3,96 (s, 2 H), 4,23 (s, 1 H), 4,85 - 5,04 (m, 1 H), 7,17 - 7,26 (m, 2 H), 7,27 - 7,34 (m, 2 H), 7,53 (dd, J = 16,1, 7,6 Hz, 2 H), 7,62 - 7,71 (m, 2 H), 8,14 (s, 1 H), 12,38 (s, 1 H)

Ejemplo 159

7-butil-4-(2-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

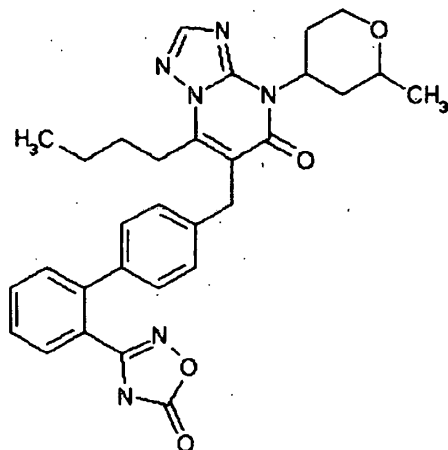


Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (0,33 g), hidrogenocarbonato de sodio (0,53 g) y dimetilsulfóxido (10 ml) se agitó a 40 °C durante 30 min, se añadió 4'-[[7-butil-4-(2-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-5-oxo-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo (tR1, 0,15 g) que se obtuvo en el Ejemplo de referencia 113, y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (10 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,061 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,052 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenosulfato de potasio y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como cristales incoloros (0,061 g, 36 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,84 (t, J = 7,3 Hz, 3 H) 1,10 - 1,72 (m, 9 H) 2,34 - 2,47 (m, 1 H) 2,63 - 2,78 (m, 1 H) 2,90 - 3,00 (m, 2 H) 3,41 - 3,56 (m, 2 H) 3,92 - 4,05 (m, 3 H) 5,10 - 5,26 (m, 1 H) 7,19 - 7,34 (m, 4 H) 7,47 - 7,59 (m, 2 H) 7,63 - 7,73 (m, 2 H) 8,20 (s, 1 H) 12,39 (s, 1 H)

Ejemplo 160

7-butil-4-(2-metiltetrahydro-2H-piran-4-il)-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

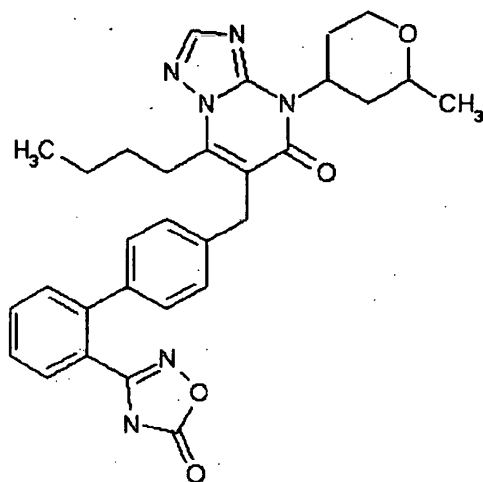


- 5 Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (0,13 g), hidrogenocarbonato de sodio (0,21 g) y dimetilsulfóxido (5 ml) se agitó a 40 °C durante 30 min, se añadió 4'-[[7-butil-4-(2-metiltetrahydro-2H-piran-4-il)-5-oxo-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo (tR2, 0,057 g) que se obtuvo en el Ejemplo de referencia 113, y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (5 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,024 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,02 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenosulfato de potasio y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como cristales incoloros (0,026 g, 39 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,84 (t, J = 7,2 Hz, 3 H) 1,22 - 1,67 (m, 9 H) 2,69 - 3,03 (m, 4 H) 3,64 - 3,84 (m, 2 H) 3,96 (s, 2 H) 4,19 - 4,34 (m, 1 H) 5,34 - 5,50 (m, 1 H) 7,17 - 7,36 (m, 4 H) 7,45 - 7,60 (m, 2 H) 7,61 - 7,73 (m, 2 H) 8,20 (s, 1 H) 12,39 (s, 1 H)

Ejemplo 161

- 20 7-butil-4-(2-metiltetrahydro-2H-piran-4-il)-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,9-oxadiazol-3-il)bifenil-9-il]metil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona



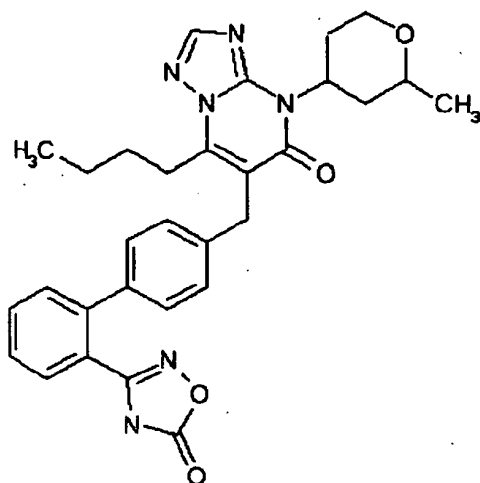
- 25 Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (0,32 g), hidrogenocarbonato de sodio (0,51 g) y dimetilsulfóxido (10 ml) se agitó a 40 °C durante 30 min, se añadió 4'-[[7-butil-4-(2-metiltetrahydro-2H-piran-4-il)-5-oxo-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo (tR3, 0,14 g) que se obtuvo en el Ejemplo de referencia 113, y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente

se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (10 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,059 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,05 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenosulfato de potasio y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como cristales incoloros (0,043 g, 26 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,84 (t, $J = 7,2$ Hz, 3 H) 1,08 - 1,74 (m, 9 H) 2,35 - 2,47 (m, 1 H) 2,59 - 2,78 (m, 1 H) 2,89 - 3,01 (m, 2 H) 3,42 - 3,59 (m, 2 H) 3,89 - 4,03 (m, 3 H) 5,10 - 5,25 (m, 1 H) 7,18 - 7,35 (m, 4 H) 7,46 - 7,59 (m, 2 H) 7,61 - 7,73 (m, 2 H) 8,20 (s, 1 H) 12,39 (s, 1 H)

Ejemplo 162

7-butil-4-(2-metiltetrahydro-2H-piran-4-il)-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

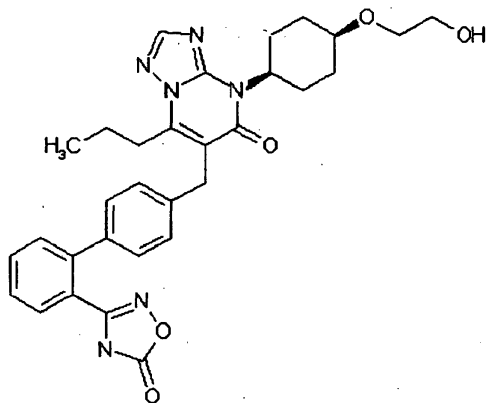


Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (0,13 g), hidrogenocarbonato de sodio (0,21 g) y dimetilsulfóxido (5 ml) se agitó a 40 °C durante 30 min, se añadió 4'-[[7-butil-4-(2-metiltetrahydro-2H-piran-4-il)-5-oxo-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo (tR4, 0,14 g) que se obtuvo en el Ejemplo de referencia 113, y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (5 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,024 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,02 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenosulfato de potasio y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como cristales incoloros (0,029 g, 43 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,84 (t, $J = 7,2$ Hz, 3 H) 1,23 - 1,66 (m, 9 H) 2,68 - 3,01 (m, 4 H) 3,67 - 3,83 (m, 2 H) 3,96 (s, 2 H) 4,20 - 4,35 (m, 1 H) 5,34 - 5,51 (m, 1 H) 7,19 - 7,34 (m, 4 H) 7,47 - 7,59 (m, 2 H) 7,61 - 7,73 (m, 2 H) 8,20 (s, 1 H) 12,39 (s, 1 H)

Ejemplo 163

4-[cis-4-(2-hidroxietoxi)ciclohexil]-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

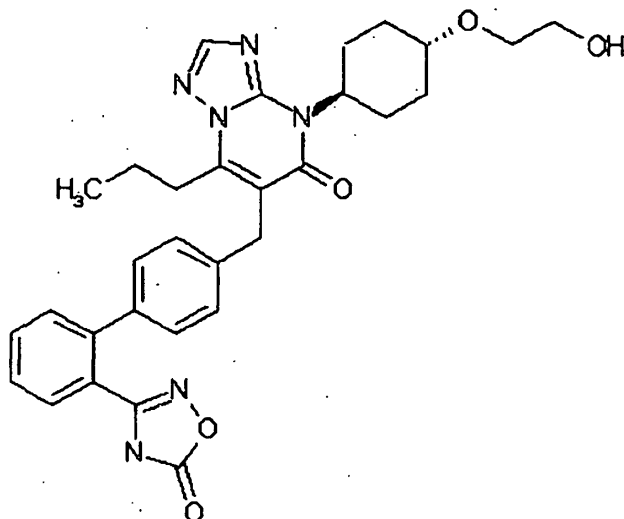


- 5 Una mezcla de 4'-([4-[cis-4-(2-hidroxietoxi)ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil)bifenil-2-carbonitrilo (0,29 g), trifluorometanosulfonato de terc-butil(dimetil)sililo (0,19 ml), 2,6-lutidina (0,099 ml) y tetrahidrofurano (10 ml) se agitó a 0 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo que se obtuvo por cromatografía en columna sobre gel de sílice se disolvió en dimetilsulfóxido (5 ml), y se añadió a una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (0,59 g),
- 10 hidrogenocarbonato de sodio (0,95 g) y dimetilsulfóxido (5 ml), que se había agitado por adelantado a 40 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 16 h, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (10 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,11 g) y,
- 15 a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,093 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenosulfato de potasio y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (15 ml). Se añadió bromuro de tetrabutilamonio (solución de tetrahidrofurano 1,0 M, 1,4 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante
- 20 3 h. La mezcla de reacción se extrajo con ácido clorhídrico 1 N y acetato de etilo, y la capa de acetato de etilo se lavó con salmuera saturada y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como un sólido amorfo incoloro (0,11 g, 34 %).

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,93 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,36 - 1,60 (m, 6 H), 1,93 - 2,04 (m, 2 H), 2,69 - 2,99 (m, 4 H), 3,37 - 3,47 (m, 2 H), 3,50 - 3,60 (m, 3 H), 3,96 (s, 2 H), 4,53 (t, J = 5,5 Hz, 1 H), 4,83 - 5,00 (m, 1 H), 7,18 - 7,26 (m, 2 H), 7,27 - 7,35 (m, 2 H), 7,47 - 7,60 (m, 2 H), 7,62 - 7,72 (m, 2 H), 8,18 (s, 1 H), 12,38 (s, 1 H)

Ejemplo 164

4-[trans-4-(2-hidroxietoxi)ciclohexil]-6-{{2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il}metil}-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

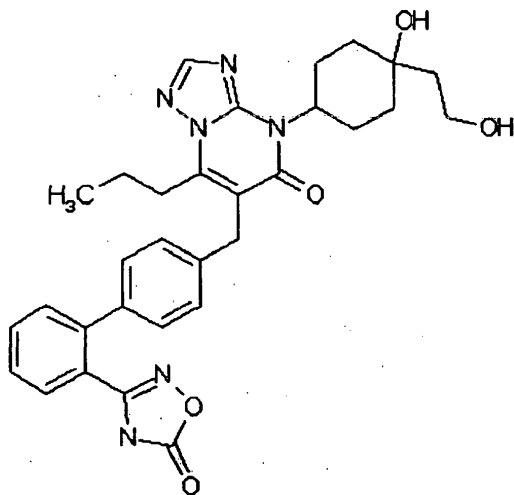


- 5 Una mezcla de 4'-({4-[trans-4-(2-hidroxietoxi)ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo (0,23 g), trifluorometanosulfonato de terc-butil(dimetil)sililo (0,16 ml), 2,6-lutidina (0,079 ml) y tetrahidrofurano (10 ml) se agitó a 0 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo que se obtuvo por cromatografía en columna sobre gel de sílice se disolvió en dimetilsulfóxido (5 ml), y la mezcla se añadió a una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (0,47 g), hidrogenocarbonato de sodio (0,76 g) y dimetilsulfóxido (5 ml), que se había agitado por adelantado a 40 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 16 h, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (10 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,088 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,074 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenosulfato de potasio y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (10 ml). Se añadió bromuro de tetrabutilamonio (solución de tetrahidrofurano 1,0 M, 1,1 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se extrajo con ácido clorhídrico 1 N y acetato de etilo, y la capa de acetato de etilo se lavó con salmuera saturada y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como un sólido amorfo incoloro (0,12 g, 45 %).

25 RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,93 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,19 - 1,37 (m, 3 H), 1,46 - 1,60 (m, 2 H), 1,64 - 1,75 (m, 2 H), 2,05 - 2,17 (m, 2 H), 2,54 - 2,65 (m, 2 H), 2,88 - 2,97 (m, 2 H), 3,41 - 3,51 (m, 4 H), 3,96 (s, 2 H), 4,51 - 4,60 (m, 1 H), 4,85 - 4,97 (m, 1 H), 7,18 - 7,25 (m, 2 H), 7,27 - 7,33 (m, 2 H), 7,46 - 7,59 (m, 2 H), 7,61 - 7,72 (m, 2 H), 8,18 (s, 1 H), 12,38 (s, 1 H)

Ejemplo 165

4-[4-hidroxi-4-(2-hidroxi-etil)ciclohexil]-6-{{2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il}metil}-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

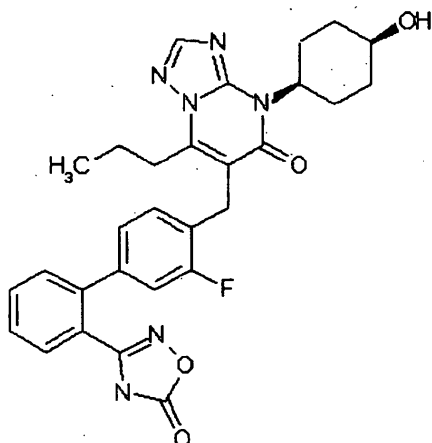


- 5 Una mezcla de 4'-((4-[4-hidroxi-4-(2-hidroxi-etil)ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo (0,093 g), trifluorometanosulfonato de terc-butil(dimetil)sililo (0,063 ml), 2,6-lutidina (0,032 ml) y tetrahidrofurano (5 ml) se agitó a 0 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo que se obtuvo por cromatografía en columna sobre gel de sílice se disolvió en dimetilsulfóxido (5 ml), y la mezcla se añadió a una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (0,19 g), hidrogenocarbonato de sodio (0,31 g) y dimetilsulfóxido (5 ml), que se había agitado por adelantado a 40 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 16 h, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (10 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,035 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,03 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenosulfato de potasio y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (10 ml). Se añadió bromuro de tetrabutilamonio (solución de tetrahidrofurano 1,0 M, 0,46 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se extrajo con ácido clorhídrico 1 N y acetato de etilo, y la capa de acetato de etilo se lavó con salmuera saturada y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como un sólido amorfo incoloro (0,024 g, 23 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,92 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,38 - 1,60 (m, 6 H), 1,72 - 1,90 (m, 4 H), 2,58 - 2,76 (m, 2 H), 2,88 - 2,97 (m, 2 H), 3,56 - 3,65 (m, 2 H) 3,96 (s, 2 H), 4,40 - 4,46 (m, 2 H), 4,81 - 4,99 (m, 1 H), 7,18 - 7,26 (m, 2 H), 7,28 - 7,32 (m, 2 H), 7,47 - 7,60 (m, 2 H), 7,62 - 7,71 (m, 2 H), 8,21 (s, 1 H), 12,38 (s a, 1 H)

Ejemplo 166

6-[[3-fluoro-2'-{(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil}-4-(cis-4-hidrox ciclohexil)-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

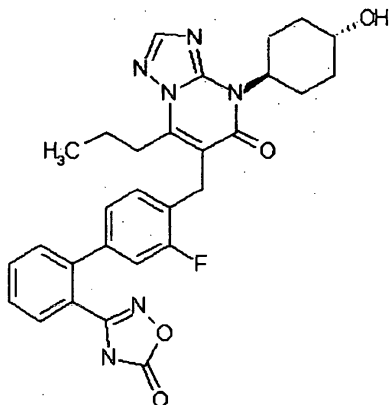


- 5 Una mezcla de 3'-fluoro-4'-[[4-(cis-4-hidrox ciclohexil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo (0,085 g), trifluorometanosulfonato de terc-butil(dimetil)sililo (0,06 ml), 2,6-lutidina (0,03 ml) y tetrahidrofurano (5 ml) se agitó a 0 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo que se obtuvo por cromatografía en columna sobre gel de sílice se disolvió en dimetilsulfóxido (5 ml), y la mezcla se añadió a una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (0,18 g), hidrogenocarbonato de sodio (0,29 g) y dimetilsulfóxido (5 ml), que se había agitado por adelantado a 40 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 16 h, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (5 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,034 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,029 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenosulfato de potasio y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (10 ml). Se añadió bromuro de tetrabutilamonio (solución de tetrahidrofurano 1,0 M, 0,44 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se extrajo con ácido clorhídrico 1 N y acetato de etilo, y la capa de acetato de etilo se lavó con salmuera saturada y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como un sólido amorfo incoloro (0,036 g, 38 %).

25 RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,93 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,31 - 1,41 (m, 2 H), 1,43 - 1,63 (m, 4 H), 1,72 - 1,82 (m, 2 H), 2,83 - 2,98 (m, 4 H), 3,86 (s a, 1 H), 3,94 (s, 2 H), 4,37 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 4,79 - 4,94 (m, 1 H), 6,99 (dd, J = 8,0, 1,8 Hz, 1 H), 7,16 (dd, J = 11,1, 1,7 Hz, 1 H), 7,20 - 7,29 (m, 1 H), 7,49 - 7,61 (m, 2 H), 7,64 - 7,74 (m, 2 H), 8,19 (s, 1 H), 12,46 (s a, 1 H)

Ejemplo 167

6-[[3-fluoro-2'-{(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil}-4-(trans-4-hidrox ciclohexil)-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona



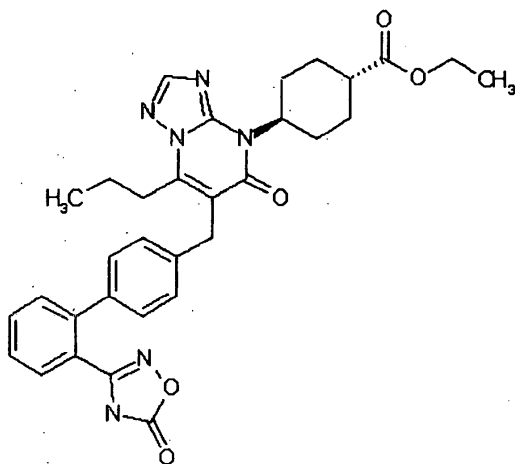
30

Una mezcla de 3'-fluoro-4'-[4-(trans-4-hidrox ciclohexil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo (0,27 g), trifluorometanosulfonato de terc-butil(dimetil)sililo (0,19 ml), 2,6-lutidina (0,1 ml) y tetrahidrofurano (10 ml) se agitó a 0 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo que se obtuvo por cromatografía en columna sobre gel de sílice se disolvió en dimetilsulfóxido (5 ml), y la mezcla se añadió a una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (0,59 g), hidrogenocarbonato de sodio (0,95 g) y dimetilsulfóxido (5 ml), que se había agitado por adelantado a 40 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 16 h, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (5 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,11 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,093 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenosulfato de potasio y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (15 ml). Se añadió bromuro de tetrabutilamonio (solución de tetrahidrofurano 1,0 M, 1,4 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se extrajo con ácido clorhídrico 1 N y acetato de etilo, y la capa de acetato de etilo se lavó con salmuera saturada y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como un sólido amorfo incoloro (0,12 g, 40 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,93 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,21 - 1,37 (m, 2 H), 1,48 - 1,69 (m, 4 H), 1,87 - 1,97 (m, 2 H), 2,51 - 2,62 (m, 2 H), 2,88 - 2,97 (m, 2 H), 3,38 - 3,52 (m, 1 H), 3,94 (s, 2 H), 4,65 (d, J = 4,3 Hz, 1 H), 4,77 - 4,91 (m, 1 H), 6,99 (dd, J = 7,9, 1,7 Hz, 1 H), 7,16 (dd, J = 11,1, 1,7 Hz, 1 H), 7,24 (t, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,50 - 7,62 (m, 2 H), 7,64 - 7,74 (m, 2 H), 8,19 (s, 1 H), 12,46 (s, 1 H)

Ejemplo 168

trans-4-[5-oxo-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il]ciclohexanocarboxilato de etilo

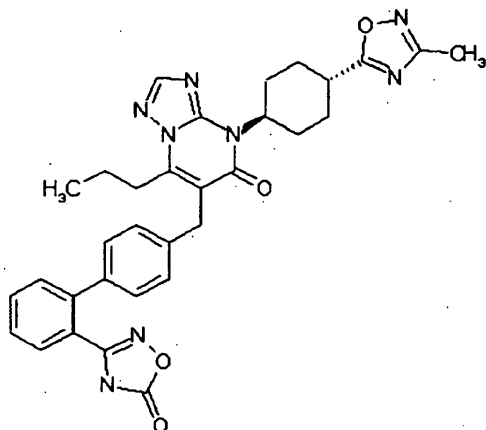


Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (0,16 g), hidrogenocarbonato de sodio (0,26 g) y dimetilsulfóxido (10 ml) se agitó a 40 °C durante 30 min, se añadió trans-4-[6-[[2'-cianobifenil-4-il]metil]-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il]ciclohexanoato de etilo (0,08 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (10 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,03 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,025 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenosulfato de potasio y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como un sólido amorfo incoloro (0,033 g, 37 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,92 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,19 (t, J = 7,1 Hz, 3 H), 1,41 - 1,60 (m, 5 H), 1,68 - 1,78 (m, 2 H), 1,99 - 2,10 (m, 2 H), 2,24 - 2,38 (m, 2 H), 2,88 - 2,97 (m, 2 H), 3,96 (s, 2 H), 4,02 - 4,12 (m, 2 H), 4,82 - 4,97 (m, 1 H), 7,18 - 7,24 (m, 2 H), 7,26 - 7,34 (m, 2 H), 7,53 (dd, J = 16,6, 7,7 Hz, 2 H), 7,61 - 7,73 (m, 2 H), 8,19 (s, 1 H), 12,38 (s, 1 H)

Ejemplo 169

4-[trans-4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)ciclohexil]-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

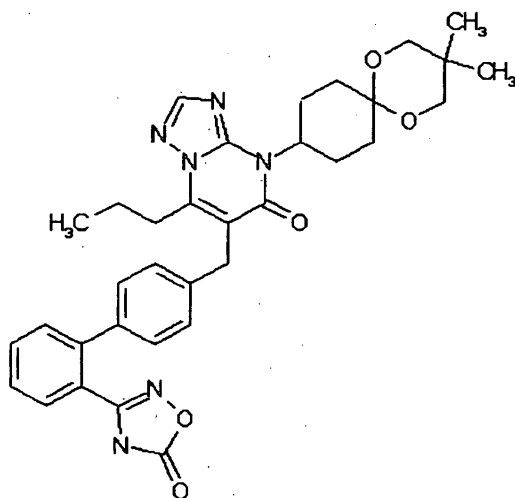


- 5 Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (0,3 g), hidrogenocarbonato de sodio (0,49 g) y dimetilsulfóxido (10 ml) se agitó a 40 °C durante 30 min, se añadió 4'-([4-[trans-4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil)bifenil-2-carbonitrilo (0,16 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (10 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,057 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,048 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenosulfato de potasio y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como un sólido amorfo incoloro (0,066 g, 38 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,93 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,47 - 1,76 (m, 4 H), 1,78 - 1,86 (m, 2 H), 2,18 - 2,28 (m, 2 H), 2,32 (s, 3 H), 2,61 - 2,78 (m, 2 H), 2,89 - 3,11 (m, 3 H), 3,97 (s, 2 H), 4,92 - 5,06 (m, 1 H), 7,18 - 7,25 (m, 2 H), 7,29 - 7,35 (m, 2 H), 7,53 (dd, J = 16,1, 7,8 Hz, 2 H), 7,61 - 7,73 (m, 2 H), 8,20 (s, 1 H), 12,38 (s, 1 H)

Ejemplo 170

- 20 4-(3,3-dimetil-1,5-dioxaespiro[5.5]undec-9-il)-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona



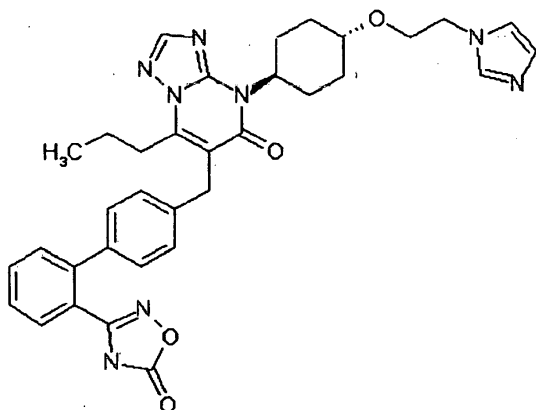
- 25 Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (0,66 g), hidrogenocarbonato de sodio (1,1 g) y dimetilsulfóxido (10 ml) se agitó a 40 °C durante 30 min, se añadió 4'-([4-(3,3-dimetil-1,5-dioxaespiro[5.5]undec-9-il)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil)bifenil-2-carbonitrilo (0,35 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (10 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,12 g) y, a continuación, 1,8-

diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,11 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenosulfato de potasio y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como cristales incoloros (0,13 g, 34 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,85 - 0,97 (m, 9 H), 1,30 - 1,45 (m, 2 H), 1,47 - 1,60 (m, 4 H), 2,28 - 2,39 (m, 2 H), 2,61 - 2,78 (m, 2 H), 2,87 - 2,99 (m, 2 H), 3,47 (d, $J = 8,3$ Hz, 4 H), 3,95 (s, 2 H), 4,88 - 5,01 (m, 1 H), 7,18 - 7,25 (m, 2 H), 7,27 - 7,35 (m, 2 H), 7,53 (dd, $J = 16,7, 7,6$ Hz, 2 H), 7,60 - 7,73 (m, 2 H), 8,19 (s, 1 H), 12,38 (s a, 1 H)

Ejemplo 171

4-{trans-4-[2-(1H-imidazol-1-il)etoxi]ciclohexil]-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

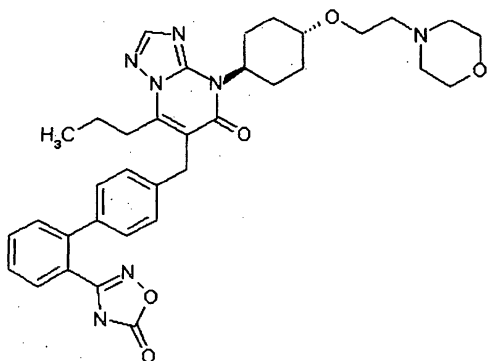


Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (0,44 g), hidrogenocarbonato de sodio (0,71 g) y dimetilsulfóxido (10 ml) se agitó a 40 °C durante 30 min, se añadió 4'-[(4-{trans-4-[2-(1H-imidazol-1-il)etoxi]ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo (0,24 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (10 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,083 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,07 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en agua, y la mezcla se ajustó a pH 7 con ácido clorhídrico 1 N y se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo obtenida se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como cristales incoloros (0,086 g, 33 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,92 (t, $J = 7,3$ Hz, 3 H), 1,15 - 1,33 (m, 2 H), 1,47 - 1,58 (m, 2 H), 1,63 - 1,72 (m, 2 H), 1,99 - 2,12 (m, 2 H), 2,51 - 2,64 (m, 2 H), 2,87 - 2,98 (m, 2 H), 3,23 - 3,38 (m, 1 H), 3,72 (t, $J = 5,2$ Hz, 2 H), 3,95 (s, 2 H), 4,11 (t, $J = 5,1$ Hz, 2 H), 4,82 - 4,95 (m, 1 H), 6,92 (s a, 1 H), 7,15 - 7,25 (m, 3 H), 7,26 - 7,33 (m, 2 H), 7,45 - 7,58 (m, 2 H), 7,60 - 7,81 (m, 3 H), 8,17 (s, 1 H), 12,52 (s a, 1 H)

Ejemplo 172

4-[trans-4-(2-morfolin-4-iletoxi)ciclohexil]-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

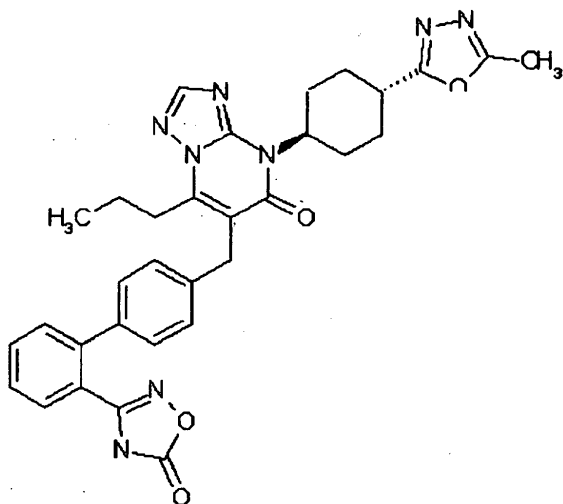


Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (0,54 g), hidrogenocarbonato de sodio (0,87 g) y dimetilsulfóxido (10 ml) se agitó a 40 °C durante 30 min, se añadió 4'-({4-[trans-4-(2-morfolin-4-iletoxi)ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo (0,3 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (10 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,1 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,085 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en agua, y la mezcla se ajustó a pH 7 con ácido clorhídrico 1 N y se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo obtenida se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como cristales incoloros (0,2 g, 59 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,93 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,19 - 1,36 (m, 2 H), 1,47 - 1,61 (m, 2 H), 1,64 - 1,75 (m, 2 H), 2,04 - 2,16 (m, 2 H), 2,43 - 2,67 (m, 8 H), 2,88 - 2,99 (m, 2 H), 3,25 - 3,38 (m, 1 H), 3,53 - 3,60 (m, 6 H), 3,95 (s, 2 H), 4,83 - 4,96 (m, 1 H), 7,18 - 7,24 (m, 2 H), 7,27 - 7,33 (m, 2 H), 7,45 - 7,57 (m, 2 H), 7,62 - 7,71 (m, 2 H), 8,18 (s, 1 H), 12,09 (s a, 1 H)

Ejemplo 173

4-[trans-4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)ciclohexil]-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

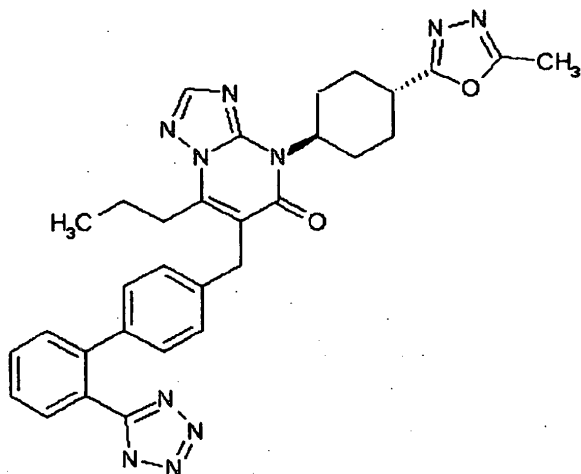


Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (0,35 g), hidrogenocarbonato de sodio (0,57 g) y dimetilsulfóxido (10 ml) se agitó a 40 °C durante 30 min, se añadió 4'-({4-[trans-4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo (0,18 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (10 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,066 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,056 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenosulfato de potasio y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como cristales incoloros (0,083 g, 42 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,93 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,49 - 1,87 (m, 6 H), 2,15 - 2,27 (m, 2 H), 2,47 (s, 3 H), 2,60 - 2,79 (m, 2 H), 2,87 - 3,01 (m, 3 H), 3,97 (s, 2 H), 4,90 - 5,05 (m, 1 H), 7,20 - 7,26 (m, 2 H), 7,29 - 7,35 (m, 2 H), 7,53 (dd, J = 16,0, 7,7 Hz, 2 H), 7,61 - 7,73 (m, 2 H), 8,20 (s, 1 H), 12,38 (s, 1 H)

Ejemplo 174

4-[trans-4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)ciclohexil]-7-propil-6-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-il]metil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

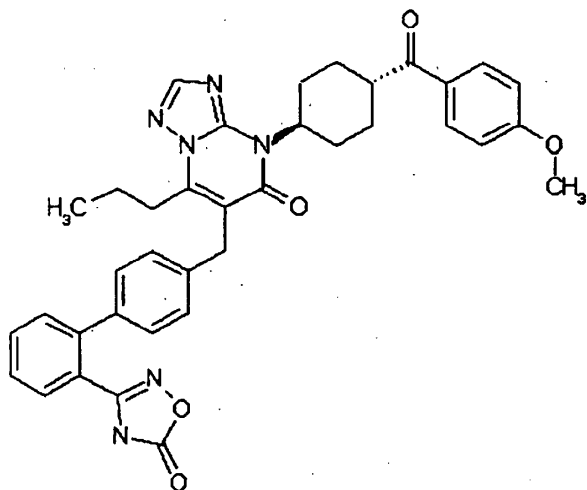


- 5 Una mezcla de 4'-([4-[trans-4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil)bifenil-2-carbonitrilo (0,15 g), óxido de dibutilestaño (0,035 g), azidotrimetilsilano (0,97 g) y tolueno (15 ml) se agitó a 110 °C durante 48 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como cristales incoloros (0,023 g, 14 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,92 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,46 - 1,86 (m, 6 H), 2,14 - 2,26 (m, 2 H), 2,47 (s, 3 H), 2,59 - 2,76 (m, 2 H), 2,85 - 3,00 (m, 3 H), 3,91 (s, 2 H), 4,91 - 5,03 (m, 1 H), 6,99 (d, J = 8,3 Hz, 2 H), 7,19 (d, J = 8,3 Hz, 2 H), 7,49 - 7,70 (m, 4 H), 8,20 (s, 1 H)

Ejemplo 175

- 15 4-[trans-4-[(4-metoxifenil)carbonil]ciclohexil]-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona



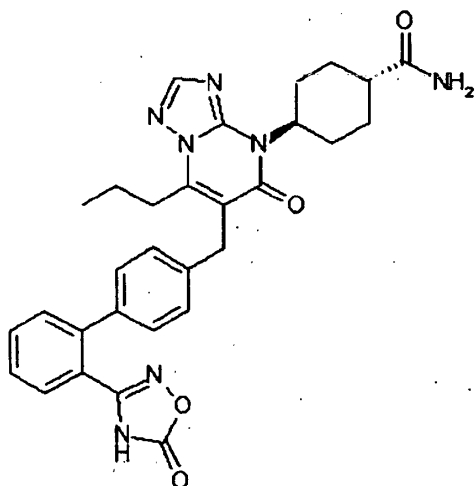
- Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (0,88 g), hidrogenocarbonato de sodio (1,4 g) y dimetilsulfóxido (10 ml) se agitó a 40 °C durante 30 min, se añadió 4'-[4-{trans-4-[(4-metoxifenil)carbonil]ciclohexil}-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo (0,5 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo que se obtuvo por cromatografía en columna sobre gel de sílice se disolvió en tetrahidrofurano (10 ml). Se añadieron N,N'-carbonyldiimidazol (0,16 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,14 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenosulfato de potasio y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de

magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. Se añadieron ácido sulfúrico al 25 % (5 ml) y etanol (15 ml) al residuo obtenido, y la mezcla se agitó a 100 °C durante 16 h. El sólido precipitado se recogió por filtración para dar el compuesto del título como un sólido amorfo incoloro (0,24 g, 44 %).

5 RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,94 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,48 - 1,62 (m, 4 H), 1,73 - 1,83 (m, 2 H), 1,91 - 2,01 (m, 2 H), 2,66 - 2,83 (m, 2 H), 2,89 - 2,98 (m, 2 H), 3,36 - 3,49 (m, 1 H), 3,86 (s, 3 H), 3,97 (s, 2 H), 4,87 - 5,02 (m, 1 H), 7,05 (d, J = 9,0 Hz, 2 H), 7,19 - 7,26 (m, 2 H), 7,28 - 7,36 (m, 2 H), 7,53 (dd, J = 15,5, 7,8 Hz, 2 H), 7,61 - 7,73 (m, 2 H), 8,01 (d, J = 8,9 Hz, 2 H), 8,22 (s, 1 H), 12,38 (s, 1 H)

Ejemplo 176

10 trans-4-[5-oxo-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il]ciclohexanocarboxamida

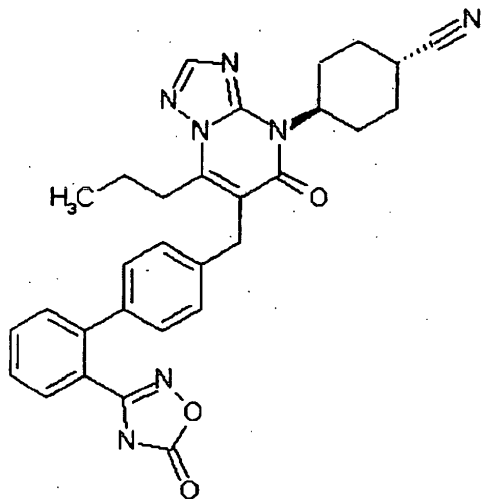


15 Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (0,71 g), hidrogenocarbonato de sodio (1,1 g) y dimetilsulfóxido (10 ml) se agitó a 40 °C durante 30 min, se añadió trans-4-[6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il]ciclohexanocarboxamida (0,34 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (10 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,13 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,11 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenosulfato de potasio y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como cristales incoloros (0,31 g, 82 %).

25 RMN de ^1H (300 MHz, CLOROFORMO- d) δ 0,93 (t, J = 7,4 Hz, 3 H), 1,40 - 1,60 (m, 4 H), 1,66 - 1,77 (m, 2 H), 1,85 - 1,94 (m, 2 H), 2,10 - 2,24 (m, 1 H), 2,53 - 2,65 (m, 2 H), 2,87 - 2,97 (m, 2 H), 3,96 (s, 2 H), 4,83 - 4,99 (m, 1 H), 6,73 (s, 1 H), 7,18 - 7,26 (m, 3 H), 7,28 - 7,35 (m, 2 H), 7,53 (dd, J = 16,1, 7,8 Hz, 2 H), 7,61 - 7,72 (m, 2 H), 8,18 (s, 1 H)

Ejemplo 177

trans-4-[5-oxo-6-{[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil}-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il]ciclohexanocarbonitrilo

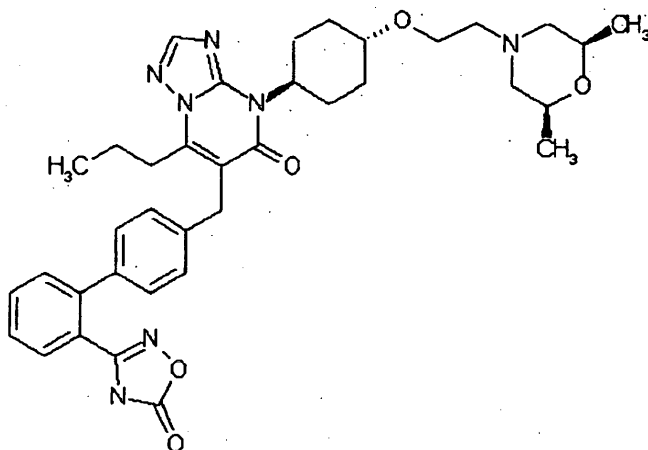


- 5 A una solución (10 ml) de trans-4-[5-oxo-6-{[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil}-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il]ciclohexanocarboxamida (0,31 g) y piridina (0,18 ml) en tetrahidrofurano se añadió anhídrido del ácido trifluoroacético (0,15 ml) a 0 °C, y la mezcla se agitó durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como cristales incoloros (0,18 g, 60 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,93 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,46 - 1,81 (m, 6 H), 2,09 - 2,22 (m, 2 H), 2,52 - 2,62 (m, 2 H), 2,74 (t, J = 12,1 Hz, 1 H), 2,87 - 2,98 (m, 2 H), 3,96 (s, 2 H), 4,93 (t, J = 12,0 Hz, 1 H), 7,19 - 7,25 (m, 2 H), 7,27 - 7,34 (m, 2 H), 7,45 - 7,59 (m, 2 H), 7,62 - 7,74 (m, 2 H), 8,18 (s, 1 H), 12,38 (s a, 1 H)

Ejemplo 178

- 15 4-(trans-4-[2-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]etoxi]ciclohexil)-6-{[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil}-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona



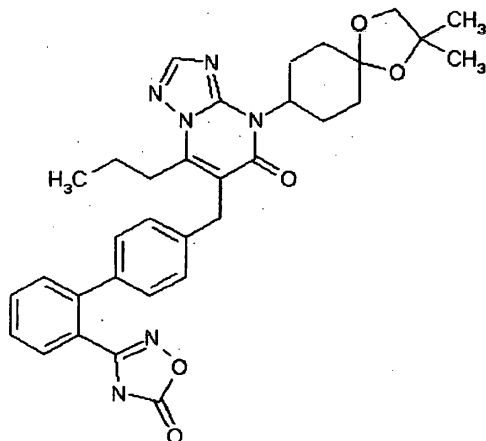
- Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (0,51 g), hidrogenocarbonato de sodio (0,82 g) y dimetilsulfóxido (10 ml) se agitó a 40 °C durante 30 min, se añadió 4'-[4-(trans-4-[2-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]etoxi]ciclohexil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo (0,3 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (10 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,095 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,081 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en agua, y la mezcla se ajustó a pH 7 con ácido clorhídrico 1 N y se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo obtenida se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice

para dar el compuesto del título como cristales incoloros (0,19 g, 59 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,93 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,03 (d, J = 6,2 Hz, 6 H), 1,21 - 1,35 (m, 2 H), 1,47 - 1,61 (m, 2 H), 1,65 - 1,80 (m, 5 H), 2,05 - 2,14 (m, 2 H), 2,51 - 2,66 (m, 2 H), 2,79 (d, J = 10,4 Hz, 2 H), 2,87 - 2,97 (m, 2 H), 3,24 - 3,39 (m, 1 H), 3,49 - 3,64 (m, 5 H), 3,95 (s, 2 H), 4,82 - 4,96 (m, 1 H), 7,17 - 7,26 (m, 2 H), 7,26 - 7,33 (m, 2 H), 7,44 - 7,58 (m, 2 H), 7,61 - 7,70 (m, 2 H), 8,18 (s, 1 H)

Ejemplo 179

4-(2,2-dimetil-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il)-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

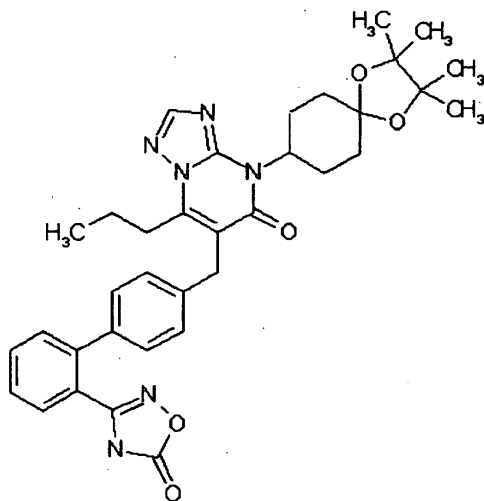


- 10 Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (0,39 g), hidrogenocarbonato de sodio (0,63 g) y dimetilsulfóxido (10 ml) se agitó a 40 °C durante 30 min, se añadió 4'-[[4-(2,2-dimetil-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo (0,2 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (10 ml).
- 15 Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,072 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,061 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenosulfato de potasio y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como un sólido amorfo incoloro (0,1 g, 47 %).
- 20

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,93 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,21 - 1,30 (m, 6 H), 1,46 - 1,70 (m, 6 H), 1,74 - 1,86 (m, 2 H), 2,71 - 2,86 (m, 2 H), 2,88 - 2,98 (m, 2 H), 3,69 - 3,75 (m, 2 H), 3,96 (s, 2 H), 4,86 - 5,02 (m, 1 H), 7,19 - 7,25 (m, 2 H), 7,28 - 7,36 (m, 2 H), 7,46 - 7,58 (m, 2 H), 7,62 - 7,72 (m, 2 H), 8,17 - 8,21 (m, 1 H), 12,38 (s a, 1 H)

Ejemplo 180

6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil-4-(2,2,3,3-tetrametil-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il)[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

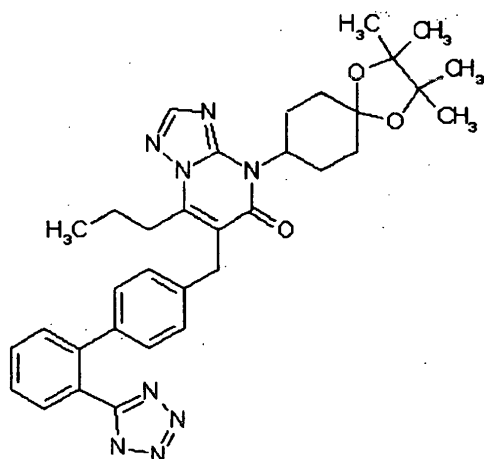


- 5 Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (0,28 g), hidrogenocarbonato de sodio (0,45 g) y dimetilsulfóxido (10 ml) se agitó a 40 °C durante 30 min, se añadió 4'-[[5-oxo-7-propil-4-(2,2,3,3-tetrametil-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il)-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo (0,15 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (10 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,052 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,044 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenosulfato de potasio y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como cristales incoloros (0,068 g, 41 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,93 (t, J = 7,4 Hz, 3 H), 1,17 (s, 6 H), 1,21 (s, 6 H), 1,47 - 1,72 (m, 6 H), 1,78 - 1,88 (m, 2 H), 2,70 - 2,98 (m, 4 H), 3,95 (s, 2 H), 4,84 - 4,97 (m, 1 H), 7,19 - 7,25 (m, 2 H), 7,28 - 7,34 (m, 2 H), 7,53 (dd, J = 16,5, 7,4 Hz, 2 H), 7,61 - 7,72 (m, 2 H), 8,20 (s, 1 H), 12,37 (s, 1 H)

Ejemplo 181

- 20 7-propil-4-(2,2,3,3-tetrametil-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il)-6-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-il]metil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona



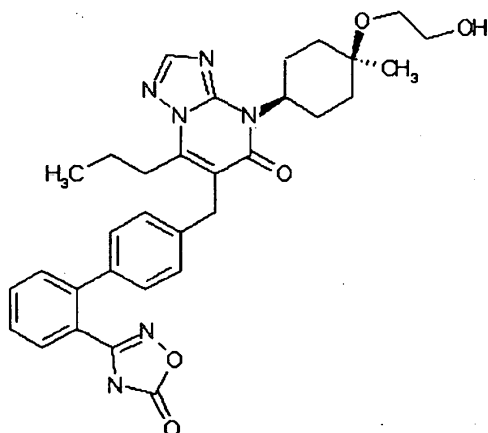
- 25 Una mezcla de 4'-[[5-oxo-7-propil-4-(2,2,3,3-tetrametil-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il)-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo (0,2 g), óxido de dibutilestaño (0,026 g), azidotrimetilsilano (1,2 g) y tolueno (15 ml) se agitó a 110 °C durante 48 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a

presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como cristales incoloros (0,06 g, 28 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,92 (t, J = 7,4 Hz, 3 H), 1,16 (s, 6 H), 1,21 (s, 6 H), 1,46 - 1,70 (m, 6 H), 1,78 - 1,88 (m, 2 H), 2,69 - 2,94 (m, 4 H), 3,89 (s, 2 H), 4,89 (t, J = 12,7 Hz, 1 H), 6,99 (d, J = 8,3 Hz, 2 H), 7,18 (d, J = 8,0 Hz, 2 H), 7,53 (dd, J = 13,3, 7,2 Hz, 2 H), 7,59 - 7,71 (m, 2 H), 8,19 (s, 1 H), 16,26 (s a, 1 H)

Ejemplo 182

4-[cis-4-(2-hidroxietoxi)-4-metilciclohexil]-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

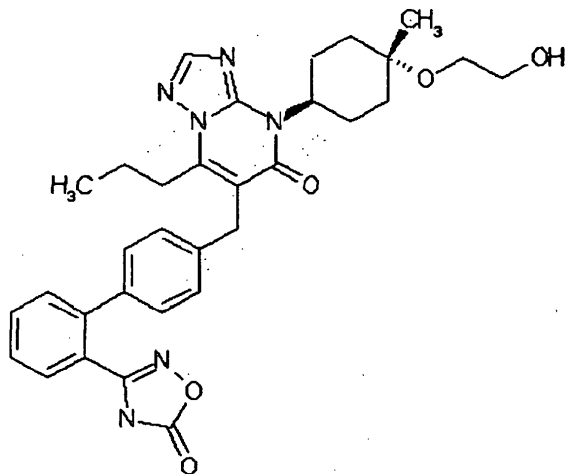


Una mezcla de 4'-({4-[cis-4-(2-hidroxietoxi)-4-metilciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo (0,36 g), trifluorometanosulfonato de terc-butil(dimetil)sililo (0,24 ml), 2,6-lutidina (0,12 ml) y tetrahidrofurano (5 ml) se agitó a 0 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo que se obtuvo por cromatografía en columna sobre gel de sílice se disolvió en dimetilsulfóxido (5 ml), y la mezcla se añadió a una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (0,72 g), hidrogenocarbonato de sodio (1,2 g) y dimetilsulfóxido (5 ml), que se había agitado por adelantado a 40 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 16 h, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (10 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,13 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,11 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenosulfato de potasio y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (10 ml). Se añadió bromuro de tetrabutilamonio (solución de tetrahidrofurano 1,0 M, 1,7 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se extrajo con ácido clorhídrico 1 N y acetato de etilo, y la capa de acetato de etilo se lavó con salmuera saturada y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como un sólido amorfo incoloro (0,11 g, 27 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,92 (t, J = 7,4 Hz, 3 H), 1,12 (s, 3 H), 1,33 - 1,64 (m, 6 H), 1,82 - 1,92 (m, 2 H), 2,72 - 2,97 (m, 4 H), 3,32 - 3,37 (m, 2 H), 3,53 - 3,64 (m, 2 H), 3,96 (s, 2 H), 4,43 (t, J = 6,1 Hz, 1 H), 4,86 - 5,00 (m, 1 H), 7,18 - 7,24 (m, 2 H), 7,28 - 7,35 (m, 2 H), 7,53 (dd, J = 16,1, 7,8 Hz, 2 H), 7,62 - 7,72 (m, 2 H), 8,16 (s, 1 H), 12,37 (s, 1 H)

Ejemplo 183

4-[trans-4-(2-hidroxietoxi)-4-metilciclohexil]-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

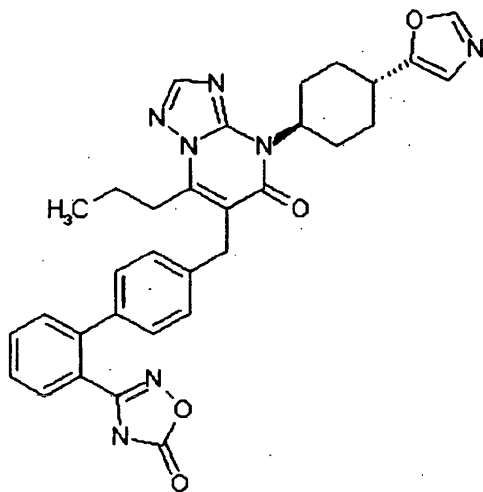


- 5 Una mezcla de 4'-([4-[trans-4-(2-hidroxietoxi)-4-metilciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil)bifenil-2-carbonitrilo (0,44 g), trifluorometanosulfonato de terc-butil(dimetil)sililo (0,29 ml), 2,6-lutidina (0,15 ml) y tetrahidrofurano (5 ml) se agitó a 0 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo que se obtuvo por cromatografía en columna sobre gel de sílice
- 10 se disolvió en dimetilsulfóxido (5 ml), y la mezcla se añadió a una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (0,87 g), hidrogenocarbonato de sodio (1,4 g) y dimetilsulfóxido (5 ml), que se había agitado por adelantado a 40 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 16 h, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (10 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,16 g) y,
- 15 a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,14 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenosulfato de potasio y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (10 ml). Se añadió bromuro de tetrabutilamonio (solución de tetrahidrofurano 1,0 M, 2,1 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante
- 20 3 h. La mezcla de reacción se extrajo con ácido clorhídrico 1 N y acetato de etilo, y la capa de acetato de etilo se lavó con salmuera saturada y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como un sólido amorfo incoloro (0,25 g, 51 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,93 (t, J = 7,4 Hz, 3 H) 1,32 (s, 3 H) 1,46 - 1,66 (m, 6 H) 1,74 - 1,85 (m, 2 H) 2,57 - 2,74 (m, 2 H) 2,88 - 2,98 (m, 2 H) 3,36 - 3,47 (m, 4 H) 3,96 (s, 2 H) 4,48 (t, J = 5,1 Hz, 1 H) 4,84 - 5,01 (m, 1 H) 7,19 - 7,25 (m, 2 H) 7,27 - 7,33 (m, 2 H) 7,53 (dd, J = 16,8, 7,8 Hz, 2 H) 7,62 - 7,71 (m, 2 H) 8,20 (s, 1 H) 12,37 (s, 1 H)

Ejemplo 184

4-[trans-4-(1,3-oxazol-5-il)ciclohexil]-6-([2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil)-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

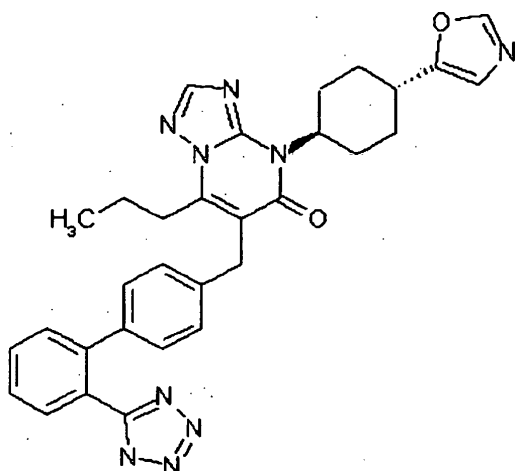


- 5 Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (0,6 g), hidrogenocarbonato de sodio (0,97 g) y dimetilsulfóxido (10 ml) se agitó a 40 °C durante 30 min, se añadió 4'-([4-[trans-4-(1,3-oxazol-5-il)ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil)bifenil-2-carbonitrilo (0,3 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (10 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,11 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,95 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenosulfato de potasio y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como cristales incoloros (0,098 g, 29 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,93 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,45 - 1,62 (m, 4 H), 1,74 - 1,86 (m, 2 H), 2,09 - 2,20 (m, 2 H), 2,56 - 2,85 (m, 3 H), 2,89 - 2,98 (m, 2 H), 3,97 (s, 2 H), 4,91 - 5,04 (m, 1 H), 6,91 (s, 1 H), 7,20 - 7,26 (m, 2 H), 7,29 - 7,35 (m, 2 H), 7,46 - 7,58 (m, 2 H), 7,62 - 7,72 (m, 2 H), 8,20 (s, 1 H), 8,23 (s, 1 H), 12,38 (s a, 1 H)

Ejemplo 185

- 20 4-[trans-4-(1,3-oxazol-5-il)ciclohexil]-7-propil-6-([2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-il]metil)[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona



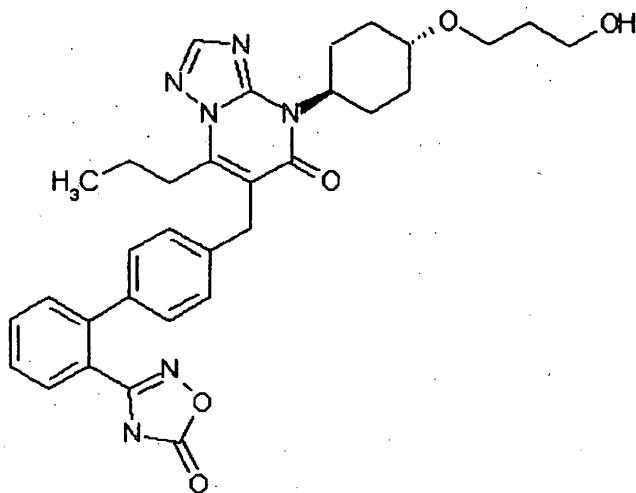
- 25 Una mezcla de 4'-([4-[trans-4-(1,3-oxazol-5-il)ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil)bifenil-2-carbonitrilo (0,35 g), óxido de dibutilestaño (0,051 g), azidotrimetilsilano (2,3 g) y tolueno (15 ml) se agitó a 110 °C durante 48 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a

presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como cristales incoloros (0,18 g, 46 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,92 (t, $J = 7,3$ Hz, 3 H), 1,45 - 1,62 (m, 4 H), 1,73 - 1,83 (m, 2 H), 2,09 - 2,19 (m, 2 H), 2,59 - 2,84 (m, 3 H), 2,87 - 2,94 (m, 2 H), 3,92 (s, 2 H), 4,89 - 5,03 (m, 1 H), 6,91 (s, 1 H), 6,99 (d, $J = 8,1$ Hz, 2 H), 7,19 (d, $J = 8,1$ Hz, 2 H), 7,54 (dd, $J = 13,1, 7,1$ Hz, 2 H), 7,60 - 7,70 (m, 2 H), 8,20 (s, 1 H), 8,23 (s, 1 H)

Ejemplo 186

4-[trans-4-(3-hidroxipropoxi)ciclohexil]-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

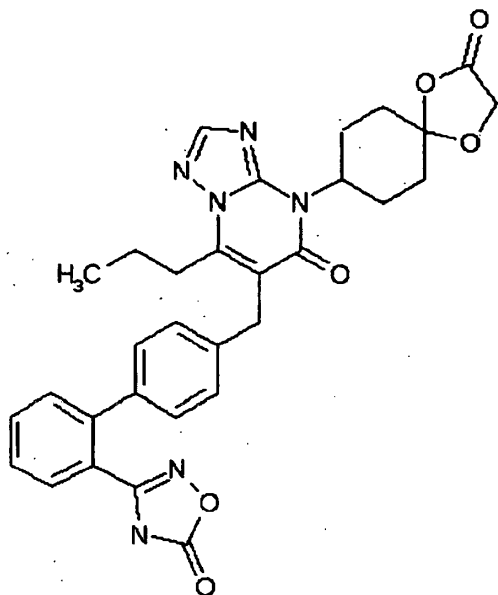


Una mezcla de 4'-([4-[trans-4-(3-hidroxipropoxi)ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil)bifenil-2-carbonitrilo (0,19 g), trifluorometanosulfonato de terc-butil(dimetil)sililo (0,097 ml), 2,6-lutidina (0,049 ml) y tetrahidrofurano (5 ml) se agitó a 0 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo que se obtuvo por cromatografía en columna sobre gel de sílice se disolvió en dimetilsulfóxido (5 ml), y la mezcla se añadió a una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (0,37 g), hidrogenocarbonato de sodio (0,59 g) y dimetilsulfóxido (5 ml), que se había agitado por adelantado a 40 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 16 h, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (10 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,069 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,058 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenosulfato de potasio y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (10 ml). Se añadió bromuro de tetrabutilamonio (solución de tetrahidrofurano 1,0 M, 0,88 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se extrajo con ácido clorhídrico 1 N y acetato de etilo, y la capa de acetato de etilo se lavó con salmuera saturada y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como un sólido amorfo incoloro (0,1 g, 49 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,92 (t, $J = 7,3$ Hz, 3 H), 1,17 - 1,34 (m, 2 H), 1,45 - 1,75 (m, 6 H), 2,03 - 2,14 (m, 2 H), 2,52 - 2,64 (m, 2 H), 2,87 - 2,99 (m, 2 H), 3,22 - 3,30 (m, 1 H), 3,41 - 3,54 (m, 4 H), 3,95 (s, 2 H), 4,36 (t, $J = 5,2$ Hz, 1 H), 4,90 (t, $J = 12,2$ Hz, 1 H), 7,19 - 7,24 (m, 2 H), 7,27 - 7,34 (m, 2 H), 7,53 (dd, $J = 17,1, 7,7$ Hz, 2 H), 7,61 - 7,72 (m, 2 H), 8,18 (s, 1 H), 12,38 (s a, 1 H)

Ejemplo 187

6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-4-(2-oxo-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il)-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

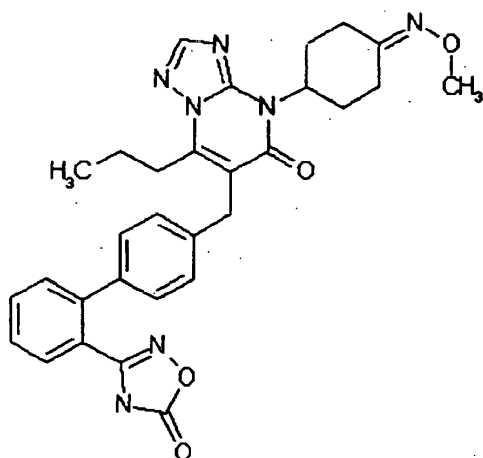


- 5 Una mezcla de 4-(4-oxociclohexil)-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona (0,2 g), [(trimetilsilil)oxi]acetato de trimetilsililo (0,16 ml), trifluorometanosulfonato de terc-butil(dimetil)sililo (0,18 ml) y cloruro de metileno (5 ml) se agitó a -78 °C durante 1 h, y, a continuación, a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como cristales incoloros (0,066 g, 26 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,93 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,46 - 1,61 (m, 2 H), 1,64 - 1,76 (m, 2 H), 1,89 - 2,12 (m, 4 H), 2,76 - 2,97 (m, 4 H), 3,96 (s, 2 H), 4,52 (s, 2 H), 4,95 - 5,15 (m, 1 H), 7,18 - 7,25 (m, 2 H), 7,27 - 7,37 (m, 2 H), 7,53 (dd, J = 17,0, 7,5 Hz, 2 H), 7,62 - 7,72 (m, 2 H), 8,19 (s, 1 H), 12,38 (s a, 1 H)

15 Ejemplo 188

4-[4-(metoxiimino)ciclohexil]-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona



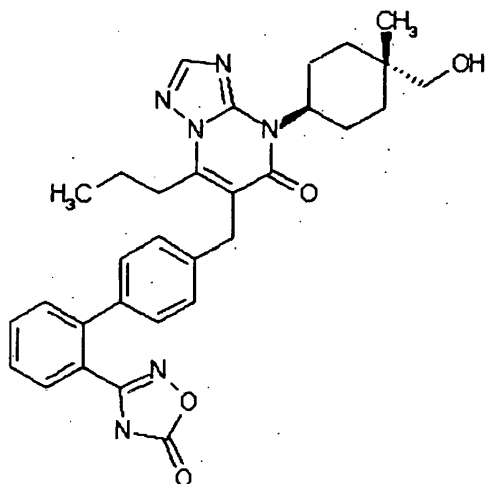
- 20 Una mezcla de 4-(4-oxociclohexil)-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona (0,2 g), clorhidrato de (aminooxi)metano (0,32 g) y piridina (10 ml) se agitó a 100 °C durante 16 h. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se ajustó a pH 4 con ácido clorhídrico 1 N. La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo que se obtuvo se purificó por

cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como cristales incoloros (0,15 g, 71 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,93 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,46 - 1,62 (m, 2 H), 1,75 - 2,00 (m, 3 H), 2,22 - 2,45 (m, 2 H), 2,52 - 2,71 (m, 2 H), 2,88 - 2,98 (m, 2 H), 3,14 - 3,24 (m, 1 H), 3,75 (s, 3 H), 3,97 (s, 2 H), 5,14 - 5,27 (m, 1 H), 7,18 - 7,26 (m, 2 H), 7,28 - 7,35 (m, 2 H), 7,47 - 7,59 (m, 2 H), 7,62 - 7,73 (m, 2 H), 8,18 (s, 1 H), 12,38 (s, 1 H)

Ejemplo 189

4-[trans-4-(hidroximetil)-4-metilciclohexil]-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

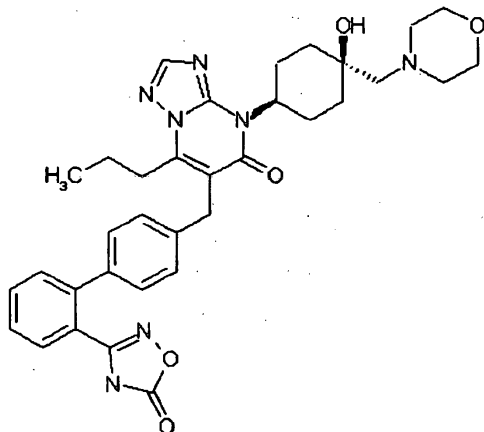


Una mezcla de 4'-([4-[trans-4-(hidroximetil)-4-metilciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil)bifenil-2-carbonitrilo (0,22 g), trifluorometanosulfonato de terc-butil(dimetil)sililo (0,31 ml), 2,6-lutidina (0,15 ml) y tetrahidrofurano (10 ml) se agitó a 0 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo que se obtuvo por cromatografía en columna sobre gel de sílice se disolvió en dimetilsulfóxido (5 ml), y la mezcla se añadió a una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (0,46 g), hidrogenocarbonato de sodio (0,74 g) y dimetilsulfóxido (10 ml), que se había agitado por adelantado a 90 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 16 h, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (10 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,086 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,073 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenosulfato de potasio y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (10 ml). Se añadió bromuro de tetrabutilamonio (solución de tetrahidrofurano 1,0 M, 1,3 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se extrajo con ácido clorhídrico 1 N y acetato de etilo, y la capa de acetato de etilo se lavó con salmuera saturada y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como un sólido amorfo incoloro (0,065 g, 26 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,84 - 0,97 (m, 6 H), 1,13 - 1,28 (m, 2 H), 1,36 - 1,61 (m, 4 H), 1,64 - 1,74 (m, 2 H), 2,56 - 2,74 (m, 2 H), 2,88 - 2,97 (m, 2 H), 3,49 (d, J = 4,9 Hz, 2 H), 3,96 (s, 2 H), 4,46 (t, J = 5,3 Hz, 1 H), 4,80 - 4,97 (m, 1 H), 7,19 - 7,26 (m, 2 H), 7,27 - 7,35 (m, 2 H), 7,53 (dd, J = 17,2, 7,4 Hz, 2 H), 7,62 - 7,73 (m, 2 H), 8,20 (s, 1 H), 12,37 (s, 1 H)

Ejemplo 190

4-[cis-4-hidroxi-4-(morfolin-4-ilmetil)ciclohexil]-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

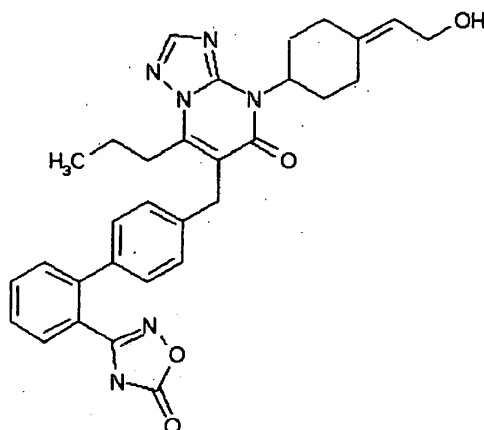


- 5 Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (0,46 g), hidrogenocarbonato de sodio (0,74 g) y dimetilsulfóxido (10 ml) se agitó a 40 °C durante 30 min, se añadió 4'-([4-[cis-4-hidroxi-4-(morfolin-4-ilmetil)ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil)bifenil-2-carbonitrilo (0,25 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (10 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,085 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,073 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en agua, y la mezcla se ajustó a pH 7 con ácido clorhídrico 1 N y se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo obtenida se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como cristales incoloros (0,12 g, 44 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,93 (t, J = 7,4 Hz, 3 H), 1,36 - 1,74 (m, 8 H), 2,25 (s, 2 H), 2,50 - 2,55 (m, 4 H), 2,81 - 2,99 (m, 4 H), 3,53 - 3,64 (m, 4 H), 3,96 (s, 2 H), 4,77 - 4,90 (m, 1 H), 7,19 - 7,25 (m, 2 H), 7,26 - 7,34 (m, 2 H), 7,52 (dd, J = 16,7, 7,6 Hz, 2 H), 7,61 - 7,72 (m, 2 H), 8,18 (s, 1 H), 12,25 (s. a., 1 H)

Ejemplo 191

- 20 4-[4-(2-hidroxiethylideno)ciclohexil]-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona



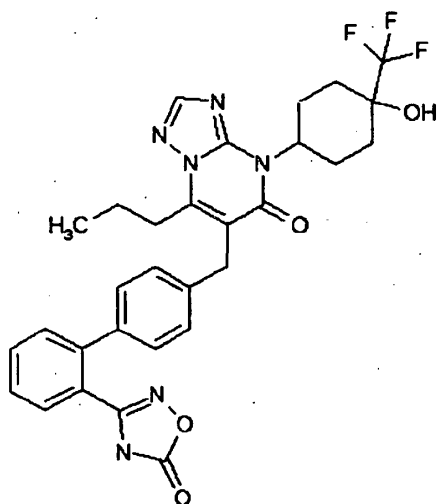
- Una mezcla de 4'-([4-[4-(2-hidroxiethylideno)ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil)bifenil-2-carbonitrilo (0,25 g), trifluorometanosulfonato de terc-butil(dimetil)sililo (0,17 ml), 2,6-lutidina (0,088 ml) y tetrahidrofurano (5 ml) se agitó a 0 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El residuo que se obtuvo por cromatografía en columna sobre gel de sílice se disolvió en dimetilsulfóxido (5 ml), y la mezcla se añadió a una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (0,53 g), hidrogenocarbonato de sodio (0,85 g) y dimetilsulfóxido (10 ml), que se había agitado por adelantado a 40 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 16 h, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con

agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (10 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,098 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,083 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenosulfato de potasio y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (10 ml). Se añadió bromuro de tetrabutilamonio (solución de tetrahidrofurano 1,0 M, 1,3 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se extrajo con ácido clorhídrico 1 N y acetato de etilo, y la capa de acetato de etilo se lavó con salmuera saturada y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como cristales incoloros (0,04 g, 14 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,93 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,47 - 1,60 (m, 2 H), 1,70 - 1,92 (m, 3 H), 2,09 - 2,32 (m, 2 H), 2,42 - 2,75 (m, 3 H), 2,87 - 2,98 (m, 2 H), 3,88 - 4,04 (m, 4 H), 4,53 (t, J = 5,3 Hz, 1 H), 5,01 - 5,18 (m, 1 H), 5,32 (t, J = 6,7 Hz, 1 H), 7,18 - 7,25 (m, 2 H), 7,28 - 7,35 (m, 2 H), 7,47 - 7,58 (m, 2 H), 7,61 - 7,72 (m, 2 H), 8,13 - 8,18 (m, 1 H), 12,38 (s a, 1 H)

Ejemplo 192

4-[4-hidroxi-4-(trifluorometil)ciclohexil]-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

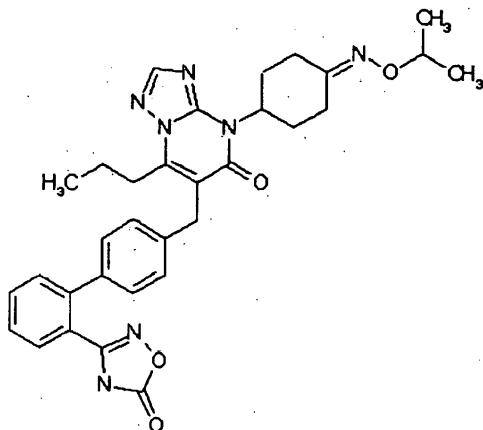


Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (0,54 g), hidrogenocarbonato de sodio (0,88 g) y dimetilsulfóxido (10 ml) se agitó a 40 °C durante 30 min, se añadió 4'-([4-[4-hidroxi-4-(trifluorometil)ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil)bifenil-2-carbonitrilo (0,28 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (10 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,1 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,086 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenosulfato de potasio y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como cristales incoloros (0,16 g, 51 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,94 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,50 - 1,74 (m, 6 H), 1,81 - 1,93 (m, 2 H), 2,84 - 3,02 (m, 4 H), 3,99 (s, 2 H), 4,87 - 5,00 (m, 1 H), 5,88 (s, 1 H), 7,19 - 7,27 (m, 2 H), 7,29 - 7,35 (m, 2 H), 7,47 - 7,60 (m, 2 H), 7,61 - 7,74 (m, 2 H), 8,20 (s, 1 H), 12,39 (s a, 1 H)

Ejemplo 193

4-{4-[(1-metiletoxi)imino]ciclohexil}-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona



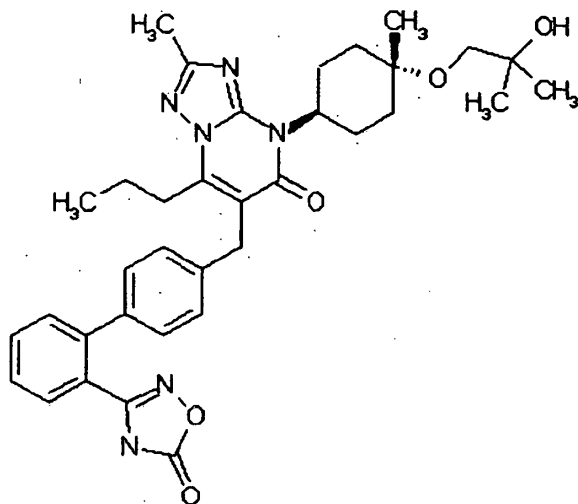
- 5 Una mezcla de 4-(4-oxociclohexil)-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona (0,2 g), clorhidrato de 2-(aminooxi)propano (0,43 g) y piridina (10 ml) se agitó a 100 °C durante 16 h. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se ajustó a pH 4 con ácido clorhídrico 1 N. La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo que se obtuvo se purificó por
- 10 cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como cristales incoloros (0,18 g, 79 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,93 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,18 (t, J = 6,1 Hz, 6 H), 1,46 - 1,62 (m, 2 H), 1,76 - 1,99 (m, 3 H), 2,22 - 2,46 (m, 2 H), 2,52 - 2,74 (m, 2 H), 2,88 - 2,98 (m, 2 H), 3,17 - 3,26 (m, 1 H), 3,97 (s, 2 H), 4,15 - 4,28 (m, 1 H), 5,13 - 5,27 (m, 1 H), 7,18 - 7,26 (m, 2 H), 7,28 - 7,35 (m, 2 H), 7,46 - 7,59 (m, 2 H), 7,62 - 7,72 (m, 2 H), 8,18 (s, 1 H), 12,38 (s a, 1 H)

15

Ejemplo 194

4-[trans-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-metilciclohexil]-2-metil-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona



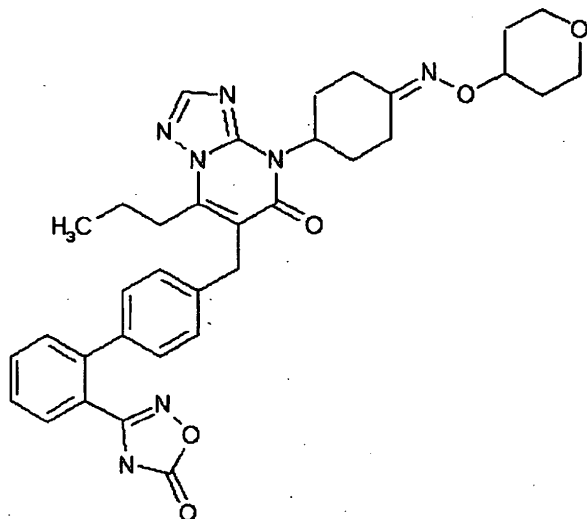
- 20 Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (0,2 g), hidrogenocarbonato de sodio (0,33 g) y dimetilsulfóxido (5 ml) se agitó a 40 °C durante 30 min, se añadió 4'-([4-[trans-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-metilciclohexil]-2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil)bifenil-2-carbonitrilo (0,11 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (5 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,038 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,032 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de
- 25 reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenosulfato de potasio y, a

continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como un sólido amorfo incoloro (0,047 g, 37 %).

5 RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,92 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,07 (s, 6 H), 1,31 (s, 3 H), 1,44 - 1,67 (m, 6 H), 1,73 - 1,83 (m, 2 H), 2,36 (s, 3 H), 2,57 - 2,76 (m, 2 H), 2,83 - 2,94 (m, 2 H), 3,12 (s, 2 H), 3,93 (s, 2 H), 4,15 (s, 1 H), 4,81 - 4,95 (m, 1 H), 7,19 - 7,24 (m, 2 H), 7,26 - 7,32 (m, 2 H), 7,47 - 7,57 (m, 2 H), 7,61 - 7,71 (m, 2 H), 12,37 (s a, 1 H)

Ejemplo 195

6-{{2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il}metil}-7-propil-4-{4-[(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)imino]ciclohexil}[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

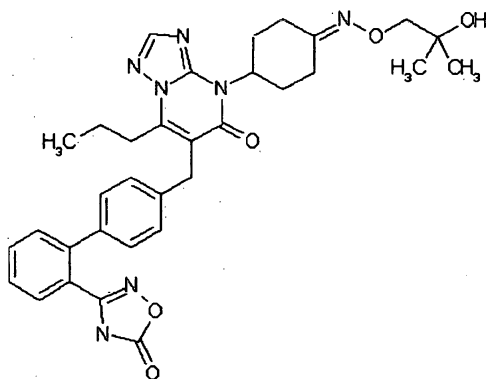


10 Una mezcla de 4-(4-oxociclohexil)-6-{{2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il}metil}-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona (0,2 g), 4-(aminooxi)tetrahidro-2H-pirano (0,45 g) y piridina (5 ml) se agitó a 100 °C durante 16 h. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se ajustó a pH 4 con ácido clorhídrico 1 N. La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo que se obtuvo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como cristales incoloros (0,18 g, 76 %).

20 RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,93 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,44 - 1,60 (m, 4 H), 1,75 - 2,04 (m, 5 H), 2,23 - 2,47 (m, 2 H), 2,53 - 2,70 (m, 2 H), 2,87 - 2,99 (m, 2 H), 3,21 - 3,29 (m, 1 H), 3,35 - 3,46 (m, 2 H), 3,75 - 3,84 (m, 2 H), 3,97 (s, 2 H), 4,09 - 4,25 (m, 1 H), 5,12 - 5,28 (m, 1 H), 7,17 - 7,26 (m, 2 H), 7,28 - 7,36 (m, 2 H), 7,53 (dd, J = 17,3, 7,5 Hz, 2 H), 7,62 - 7,72 (m, 2 H), 8,18 (s, 1 H), 12,38 (s a, 1 H)

Ejemplo 196

4-{4-[(2-hidroxi-2-metilpropoxi)imino]ciclohexil}-6-{{2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il}metil}-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona



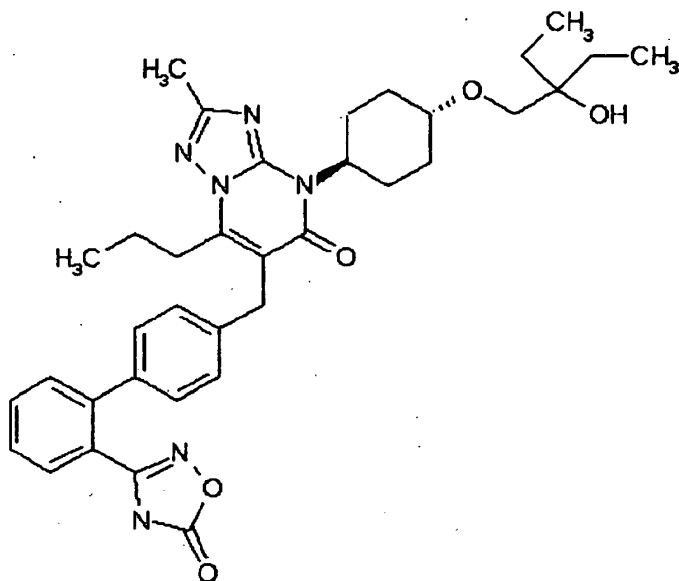
25 Una mezcla de 4-(4-oxociclohexil)-6-{{2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il}metil}-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona (0,2 g), 1-(aminooxi)-2-metilpropan-2-ol (0,4 g) y piridina (5 ml) se agitó

a 100 °C durante 16 h. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se ajustó a pH 4 con ácido clorhídrico 1 N. La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo que se obtuvo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como cristales incoloros (0,15 g, 63 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,93 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,11 (s, 6 H), 1,47 - 1,62 (m, 2 H), 1,79 - 2,02 (m, 3 H), 2,21 - 2,45 (m, 2 H), 2,53 - 2,71 (m, 2 H), 2,89 - 2,97 (m, 2 H), 3,26 - 3,36 (m, 1 H), 3,79 (s, 2 H), 3,97 (s, 2 H), 4,43 (s, 1 H), 5,21 (t, J = 11,8 Hz, 1 H), 7,19 - 7,26 (m, 2 H), 7,29 - 7,36 (m, 2 H), 7,53 (dd, J = 17,1, 7,5 Hz, 2 H), 7,62 - 7,73 (m, 2 H), 8,18 (s, 1 H), 12,38 (s a, 1 H)

Ejemplo 197

4-[trans-4-(2-etil-2-hidroxibutoxi)ciclohexil]-2-metil-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

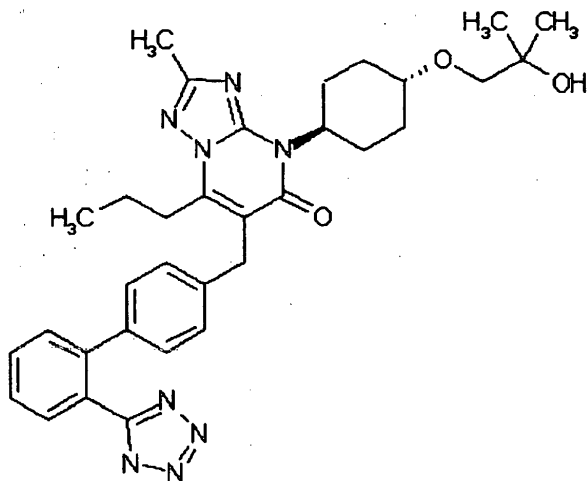


Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (0,27 g), hidrogenocarbonato de sodio (0,43 g) y dimetilsulfóxido (5 ml) se agitó a 40 °C durante 30 min, se añadió 4'-([4-[trans-4-(2-etil-2-hidroxibutoxi)ciclohexil]-2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil)bifenil-2-carbonitrilo (0,15 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (5 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,05 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,043 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenosulfato de potasio y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como un sólido amorfo incoloro (0,08 g, 48 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,80 (t, J = 7,4 Hz, 6 H), 0,92 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,15 - 1,42 (m, 6 H), 1,45 - 1,58 (m, 2 H), 1,62 - 1,72 (m, 2 H), 2,05 - 2,15 (m, 2 H), 2,35 (s, 3 H), 2,51 - 2,63 (m, 2 H), 2,84 - 2,92 (m, 2 H), 3,22 (s, 2 H), 3,25 - 3,29 (m, 1 H), 3,93 (s, 2 H), 4,78 - 4,93 (m, 1 H), 7,17 - 7,31 (m, 4 H), 7,52 (dd, J = 16,7, 7,6 Hz, 2 H), 7,61 - 7,72 (m, 2 H), 12,37 (s a, 1 H)

Ejemplo 198

4-[trans-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)ciclohexil]-2-metil-7-propil-6-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-il]metil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

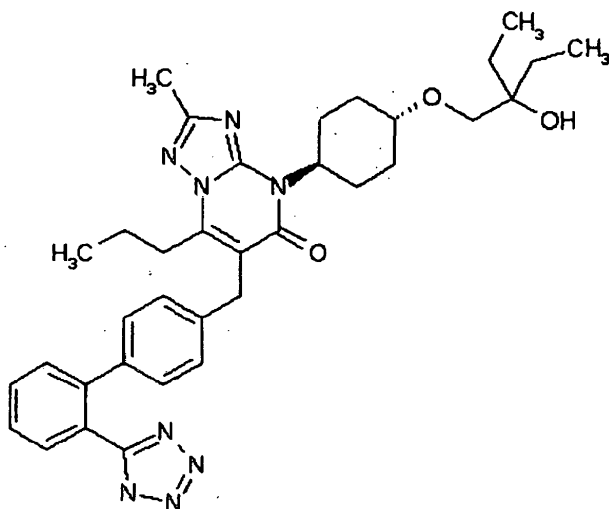


- 5 Una mezcla de 4'-((4-[trans-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)ciclohexil]-2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil)bifenil-2-carbonitrilo (0,32 g), óxido de dibutilestaño (0,072 g), azidotrimetilsilano (2 g) y tolueno (15 ml) se agitó a 110 °C durante 48 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de fluoruro de potasio y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo que se obtuvo por purificación por
- 10 cromatografía en columna sobre gel de sílice se disolvió en tetrahidrofurano (5 ml). Se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (solución de tetrahidrofurano 1 M, 0,67 ml) y la mezcla se agitó a 70 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo y ácido clorhídrico 1 N, y la capa de acetato de etilo se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo que se obtuvo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como
- 15 cristales incoloros (0,16 g, 45 %).

RMN de ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 0,90 (t, $J = 7,3$ Hz, 3 H) 1,05 - 1,10 (m, 6 H) 1,18 - 1,35 (m, 2 H) 1,43 - 1,58 (m, 2 H) 1,62 - 1,73 (m, 2 H) 2,05 - 2,15 (m, 2 H) 2,35 (s, 3 H) 2,53 - 2,64 (m, 2 H) 2,79 - 2,91 (m, 2 H) 3,20 (s, 2 H) 3,87 (s, 2 H) 4,23 (s, 1 H) 4,78 - 4,94 (m, 1 H) 6,98 (d, $J = 8,1$ Hz, 2 H) 7,16 (d, $J = 8,1$ Hz, 2 H) 7,48 - 7,58 (m, 2 H) 7,60 - 7,70 (m, 2 H)

20 Ejemplo 199

4-[trans-4-(2-etil-2-hidroxi-2-propoxi)ciclohexil]-2-metil-7-propil-6-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-il]metil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona



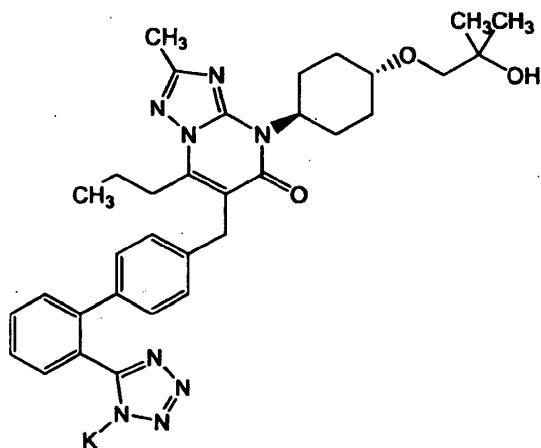
- 25 Una mezcla de 4'-((4-[trans-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)ciclohexil]-2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil)bifenil-2-carbonitrilo (0,25 g), óxido de dibutilestaño (0,054 g), azidotrimetilsilano (1,5 g) y

tolueno (15 ml) se agitó a 110 °C durante 48 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de fluoruro de potasio y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo que se obtuvo por purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice se disolvió en tetrahidrofurano (5 ml). Se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (solución de tetrahidrofurano 1 M, 0,4 ml) y la mezcla se agitó a 70 °C durante 1 h. Se añadieron acetato de etilo y ácido clorhídrico 1 N a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo que se obtuvo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como cristales incoloros (0,087 g, 32 %).

- 10 RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,80 (t, J = 7,4 Hz, 6 H), 0,90 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,21 - 1,31 (m, 2 H), 1,38 (d, J = 7,5 Hz, 4 H), 1,44 - 1,56 (m, 2 H), 1,62 - 1,72 (m, 2 H), 2,04 - 2,16 (m, 2 H), 2,35 (s, 3 H), 2,52 - 2,63 (m, 2 H), 2,81 - 2,90 (m, 2 H), 3,22 (s, 2 H), 3,84 - 3,92 (m, 3 H), 4,76 - 4,93 (m, 1 H), 6,98 (d, J = 8,1 Hz, 2 H), 7,16 (d, J = 8,1 Hz, 2 H), 7,48 - 7,58 (m, 2 H), 7,59 - 7,71 (m, 2 H)

Ejemplo 200

- 15 Sal de potasio de 4-[trans-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)ciclohexil]-2-metil-7-propil-6-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-il]metil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

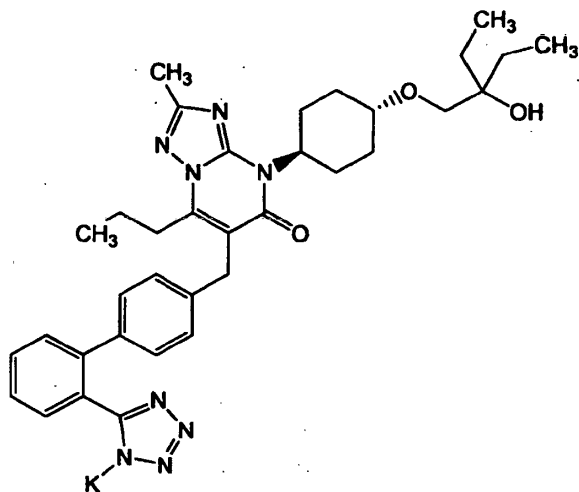


- 20 4-[trans-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)ciclohexil]-2-metil-7-propil-6-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-il]metil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona (0,09 g) se suspendió en alcohol isopropílico (3 ml), se añadió una solución de hidróxido de potasio 0,5 N (0,3 ml), y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se solidificó con éter diisopropílico para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,086 g, 90 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,94 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,07 (s, 6 H), 1,20 - 1,36 (m, 2 H), 1,50 - 1,72 (m, 4 H), 2,03 - 2,14 (m, 2 H), 2,34 (s, 3 H), 2,53 - 2,63 (m, 2 H), 2,82 - 2,91 (m, 2 H), 3,20 (s, 2 H), 3,83 (s, 2 H), 4,24 (s, 1 H), 4,86 (t, J = 12,7 Hz, 1 H), 6,97 - 7,08 (m, 4 H), 7,24 - 7,38 (m, 3 H), 7,46 - 7,54 (m, 1 H)

Ejemplo 201

Sal de potasio de 4-[trans-4-(2-etil-2-hidroxibutoxi)ciclohexil]-2-metil-7-propil-6-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-il]metil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

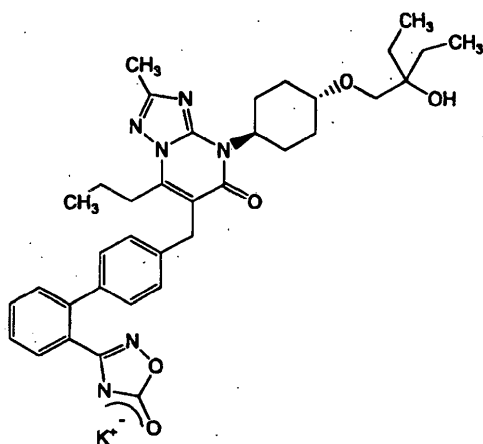


- 5 4-[trans-4-(2-etil-2-hidroxibutoxi)ciclohexil]-2-metil-7-propil-6-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-il]metil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona (0,063 g) se suspendió en alcohol isopropílico (3 ml), se añadió una solución de hidróxido de potasio 0,5 N (0,2 ml), y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se solidificó con éter diisopropílico para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,045 g, 67 %).

- 10 RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,80 (t, J = 7,4 Hz, 6 H) 0,94 (t, J = 7,3 Hz, 3 H) 1,17 - 1,42 (m, 6 H) 1,50 - 1,73 (m, 4 H) 2,03 - 2,16 (m, 2 H) 2,34 (s, 3 H) 2,52 - 2,64 (m, 2 H) 2,83 - 2,91 (m, 2 H) 3,22 (s, 2 H) 3,83 (s, 2 H) 3,91 (s, 1 H) 4,79 - 4,92 (m, 1 H) 6,97 - 7,07 (m, 4 H) 7,24 - 7,39 (m, 3 H) 7,46 - 7,52 (m, 1 H)

Ejemplo 202

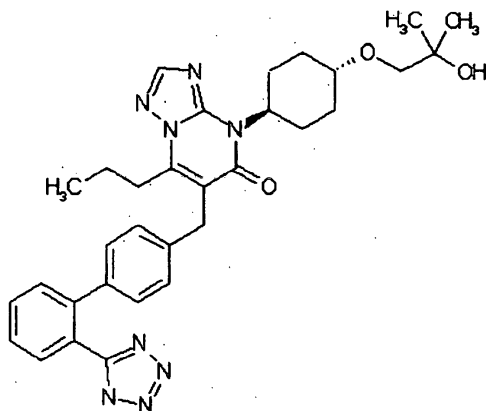
Sal de potasio de 4-[trans-4-(2-etil-2-hidroxibutoxi)ciclohexil]-2-metil-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona



- 15 4-[trans-4-(2-etil-2-hidroxibutoxi)ciclohexil]-2-metil-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona (0,082 g) se suspendió en alcohol isopropílico (3 ml), se añadió una solución de hidróxido de potasio 0,5 N (0,26 ml), y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se solidificó con éter diisopropílico para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,046 g, 53 %).
- 20 RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,80 (t, J = 7,4 Hz, 6 H) 0,95 (t, J = 7,3 Hz, 3 H) 1,37 (c, J = 7,4 Hz, 6 H) 1,52 - 1,74 (m, 4 H) 2,03 - 2,15 (m, 2 H) 2,35 (s, 3 H) 2,52 - 2,65 (m, 2 H) 2,83 - 2,93 (m, 2 H) 3,22 (s, 2 H) 3,84 - 3,94 (m, 3 H) 4,86 (t, J = 11,8 Hz, 1 H) 7,12 - 7,23 (m, 4 H) 7,25 - 7,49 (m, 4 H)

Ejemplo 203

4-[trans-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)ciclohexil]-7-propil-6-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-il]metil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

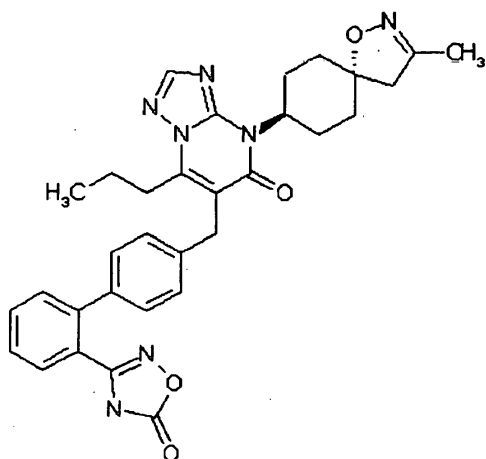


- 5 Una mezcla de 4'-([4-[trans-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)ciclohexil]-2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil)bifenil-2-carbonitrilo (0,2 g), óxido de dibutilestaño (0,046 g), azidotrimetilsilano (1,3 g) y tolueno (15 ml) se agitó a 110 °C durante 48 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de fluoruro de potasio y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo que se obtuvo se disolvió en tetrahidrofurano (10 ml). Se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (solución de tetrahidrofurano 1 M, 0,93 ml) y la mezcla se agitó a 70 °C durante 1 h. Se añadieron acetato de etilo y ácido clorhídrico 1 N a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo que se obtuvo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como cristales incoloros (0,033 g, 15 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,91 (t, J = 7,4 Hz, 3 H), 1,08 (s, 6 H), 1,21 - 1,36 (m, 2 H), 1,44 - 1,59 (m, 2 H), 1,63 - 1,75 (m, 2 H), 2,05 - 2,16 (m, 2 H), 2,51 - 2,67 (m, 2 H), 2,84 - 2,95 (m, 2 H), 3,20 (s, 2 H), 3,85 (s, 2 H), 4,24 (s, 1 H), 4,90 (t, J = 12,1 Hz, 1 H), 6,99 (d, J = 8,0 Hz, 2 H), 7,18 (d, J = 8,0 Hz, 2 H), 7,54 (dd, J = 13,4, 7,4 Hz, 2 H), 7,60 - 7,71 (m, 2 H), 8,18 (s, 1 H)

Ejemplo 204

4-[(5R,8R)-3-metil-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-8-il]-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona



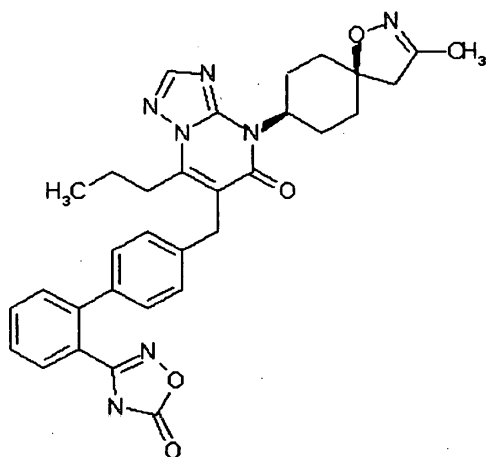
- 25 Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (0,46 g), hidrogenocarbonato de sodio (0,74 g) y dimetilsulfóxido (10 ml) se agitó a 40 °C durante 30 min, se añadió 4'-([4-[(5R,8R)-3-metil-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-8-il]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil)bifenil-2-carbonitrilo (0,23 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (10 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,086 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,073 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de

reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenosulfato de potasio y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como cristales incoloros (0,12 g, 47 %).

- 5 RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,93 (t, J = 7,4 Hz, 3 H), 1,46 - 1,84 (m, 8 H), 1,92 (s, 3 H), 2,54 - 2,72 (m, 2 H), 2,87 - 2,98 (m, 4 H), 3,98 (s, 2 H), 4,97 (t, J = 12,3 Hz, 1 H), 7,18 - 7,26 (m, 2 H), 7,28 - 7,35 (m, 2 H), 7,47 - 7,58 (m, 2 H), 7,62 - 7,73 (m, 2 H), 8,20 (s, 1 H), 12,39 (s a, 1 H)

Ejemplo 205

- 10 4-[(5S,8S)-3-metil-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-8-il]-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

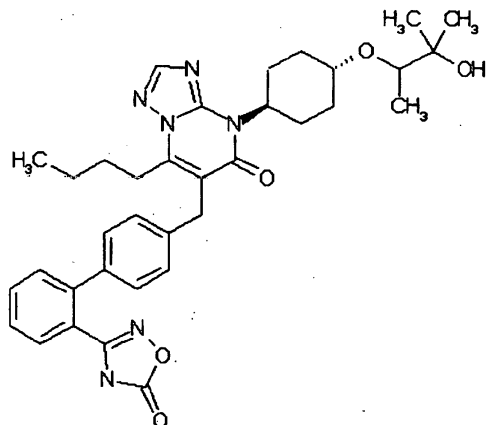


- 15 Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (0,4 g), hidrogenocarbonato de sodio (0,65 g) y dimetilsulfóxido (10 ml) se agitó a 40 °C durante 30 min, se añadió 4'-([4-[(5S,8S)-3-metil-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-8-il]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil)bifenil-2-carbonitrilo (0,2 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (10 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,075 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,063 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenosulfato de potasio y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como un sólido amorfo incoloro (0,078 g, 35 %).

- 25 RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,93 (t, J = 7,4 Hz, 3 H), 1,47 - 1,73 (m, 6 H), 1,82 - 1,92 (m, 5 H), 2,71 (s, 2 H), 2,75 - 2,99 (m, 4 H), 3,96 (s, 2 H), 4,89 - 5,04 (m, 1 H), 7,18 - 7,25 (m, 2 H), 7,28 - 7,35 (m, 2 H), 7,46 - 7,58 (m, 2 H), 7,62 - 7,70 (m, 2 H), 8,20 (s, 1 H), 12,38 (s a, 1 H)

Ejemplo 206

7-butil-4-[trans-4-(2-hidroxi-1,2-dimetilpropoxi)ciclohexil]-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

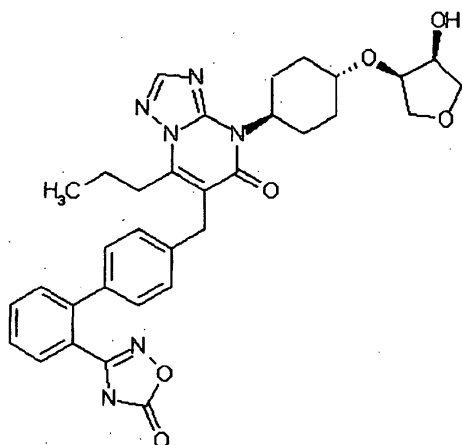


- 5 Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (0,58 g), hidrogenocarbonato de sodio (0,93 g) y dimetilsulfóxido (10 ml) se agitó a 40 °C durante 30 min, se añadió 4'-({7-butil-4-[trans-4-(2-hidroxi-1,2-dimetilpropoxi)ciclohexil]-5-oxo-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo (0,32 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (5 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,11 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,092 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenosulfato de potasio y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como un sólido amorfo incoloro (0,2 g, 56 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,84 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,00 (s, 3 H), 1,03 (d, J = 6,4 Hz, 3 H), 1,08 (s, 3 H), 1,21 - 1,54 (m, 6 H), 1,63 - 1,74 (m, 2 H), 1,96 - 2,15 (m, 2 H), 2,58 (t, J = 11,9 Hz, 2 H), 2,89 - 2,97 (m, 2 H), 3,25 (c, J = 6,1 Hz, 1 H), 3,34 - 3,43 (m, 1 H), 3,95 (s, 2 H), 4,06 (s, 1 H), 4,90 (t, J = 12,3 Hz, 1 H), 7,19 - 7,25 (m, 2 H), 7,27 - 7,32 (m, 2 H), 7,46 - 7,58 (m, 2 H), 7,62 - 7,73 (m, 2 H), 8,18 (s, 1 H), 12,39 (s, 1 H)

Ejemplo 207

4-(trans-4-[(3R,4S)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il]oxi)ciclohexil)-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona



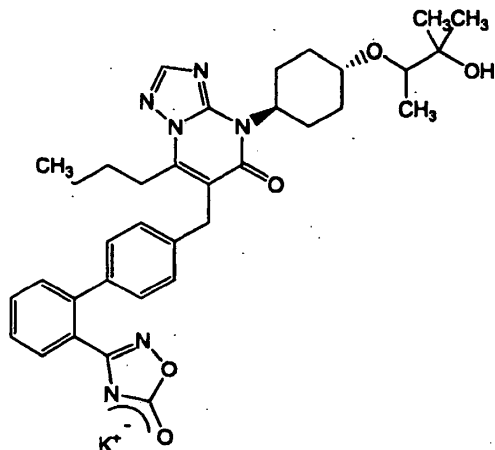
- 25 Una mezcla de 4'-({5-oxo-7-propil-4-[(3a'R,6a'S)-tetrahidroespiro[ciclohexano-1,2'-furo[3,4-d][1,3]dioxol]-4-il]-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo (0,14 g), trifluorometanosulfonato de terc-butil(dimetil)sililo (0,087 ml), 2,6-lutidina (0,044 ml) y tetrahidrofurano (5 ml) se agitó a 0 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo que se obtuvo por cromatografía en columna sobre gel de sílice se disolvió en dimetilsulfóxido (5 ml), y la mezcla se añadió a una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (0,26 g), hidrogenocarbonato de sodio (0,42 g) y dimetilsulfóxido (5 ml), que se

había agitado por adelantado a 40 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 16 h, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (10 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,049 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,041 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenosulfato de potasio y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (10 ml). Se añadió bromuro de tetrabutilamonio (solución de tetrahidrofurano 1,0 M, 1,7 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se extrajo con ácido clorhídrico 1 N y acetato de etilo, y la capa de acetato de etilo se lavó con salmuera saturada y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como un sólido amorfo incoloro (0,04 g, 26 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,93 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,22 - 1,41 (m, 2 H), 1,47 - 1,60 (m, 2 H), 1,64 - 1,74 (m, 2 H), 2,09 - 2,21 (m, 2 H), 2,51 - 2,67 (m, 2 H), 2,89 - 2,97 (m, 2 H), 3,44 - 3,56 (m, 3 H), 3,74 - 3,84 (m, 2 H), 3,96 (s, 2 H), 4,01 - 4,15 (m, 2 H), 4,53 (d, J = 5,3 Hz, 1 H), 4,84 - 4,97 (m, 1 H), 7,19 - 7,25 (m, 2 H), 7,27 - 7,34 (m, 2 H), 7,53 (dd, J = 16,7, 7,6 Hz, 2 H), 7,63 - 7,74 (m, 2 H), 8,18 (s, 1 H), 12,38 (s, 1 H)

Ejemplo 208

Sal de potasio de 7-butil-4-[trans-4-(2-hidroxi-1,2-dimetilpropoxi)ciclohexil]-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

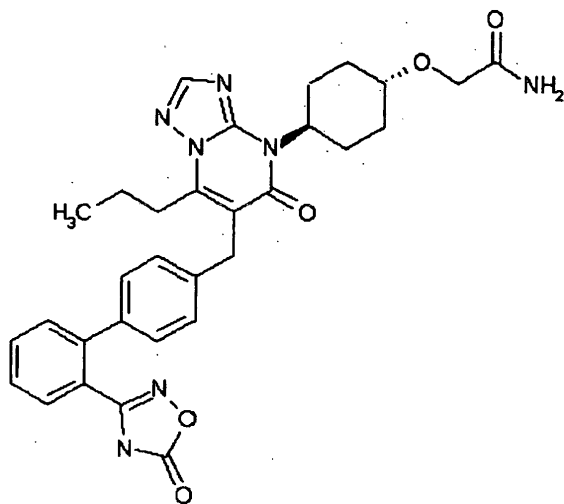


7-butil-4-[trans-4-(2-hidroxi-1,2-dimetilpropoxi)ciclohexil]-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona (0,17 g) se suspendió en alcohol isopropílico (3 ml), se añadió una solución de hidróxido de potasio 2 N (0,14 ml), y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se solidificó con éter diisopropílico para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,15 g, 85 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,85 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,00 (s, 3 H), 1,04 (d, J = 6,0 Hz, 3 H), 1,08 (s, 3 H), 1,20 - 1,56 (m, 6 H), 1,71 (s, 2 H), 1,95 - 2,13 (m, 2 H), 2,52 - 2,66 (m, 2 H), 2,91 - 3,01 (m, 2 H), 3,21 - 3,28 (m, 1 H), 3,35 - 3,43 (m, 1 H), 3,90 (s, 2 H), 4,06 (s, 1 H), 4,90 (t, J = 12,0 Hz, 1 H), 7,13 - 7,49 (m, 8 H), 8,16 (s, 1 H)

Ejemplo 209

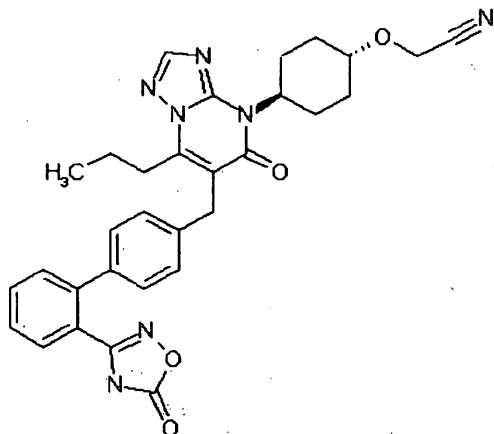
2-({trans-4-[5-oxo-6-{[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil}-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il]ciclohexil}oxi)acetamida



- 5 Una mezcla de [(trans-4-{6-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il]ciclohexil}oxi)acetato de etilo (0,68 g), solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N (10 ml), tetrahidrofurano, (10 ml) y metanol (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió ácido clorhídrico 1 N a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo obtenida se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo que
- 10 se obtuvo se disolvió en N,N-dimetilformamida (5 ml), se añadieron sal de amonio de 1-hidroxibenzotriazol (0,25 g) y clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0,28 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo que se obtuvo por purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice se disolvió en dimetilsulfóxido (5 ml), y la
- 15 mezcla se añadió a una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (0,45 g), hidrogenocarbonato de sodio (0,77 g) y dimetilsulfóxido (5 ml), que se había agitado por adelantado a 40 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 16 h, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (5 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,089 g) y, a continuación, 1,8-
- 20 diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,075 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenosulfato de potasio y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,16 g, 13 %).
- 25 RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,93 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,26 - 1,43 (m, 2 H), 1,47 - 1,61 (m, 2 H), 1,68 - 1,78 (m, 2 H), 2,09 - 2,20 (m, 2 H), 2,52 - 2,68 (m, 2 H), 2,88 - 2,98 (m, 2 H), 3,46 - 3,59 (m, 1 H), 3,96 (s, 2 H), 4,53 (s, 2 H), 4,93 (t, J = 8,3 Hz, 1 H), 7,18 - 7,26 (m, 2 H), 7,28 - 7,35 (m, 2 H), 7,47 - 7,59 (m, 2 H), 7,62 - 7,73 (m, 2 H), 8,19 (s, 1 H)

Ejemplo 210

({trans-4-[5-oxo-6-{[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil}-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il]ciclohexil}oxi)acetamida

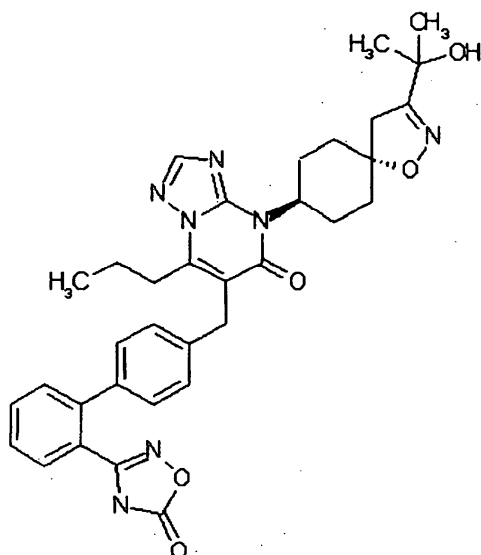


- 5 A una solución (10 ml) de 2-({trans-4-[5-oxo-6-{[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil}-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il]ciclohexil}oxi)acetamida (0,16 g) y piridina (0,089 ml) en tetrahidrofurano se añadió anhídrido del ácido trifluoroacético (0,12 ml) a 0 °C, y la mezcla se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía
- 10 en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como un sólido amorfo incoloro (0,059 g, 38 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,93 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,26 - 1,43 (m, 2 H), 1,47 - 1,61 (m, 2 H), 1,68 - 1,78 (m, 2 H), 2,09 - 2,20 (m, 2 H), 2,52 - 2,68 (m, 2 H), 2,88 - 2,98 (m, 2 H), 3,46 - 3,59 (m, 1 H), 3,96 (s, 2 H), 4,53 (s, 2 H), 4,93 (t, J = 8,3 Hz, 1 H), 7,18 - 7,26 (m, 2 H), 7,28 - 7,35 (m, 2 H), 7,47 - 7,59 (m, 2 H), 7,62 - 7,73 (m, 2 H), 8,19 (s, 1 H)

15 Ejemplo 211

4-[(5R,8R)-3-(1-hidroxi-1-metiletil)-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-8-il]-6-{[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil}-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona



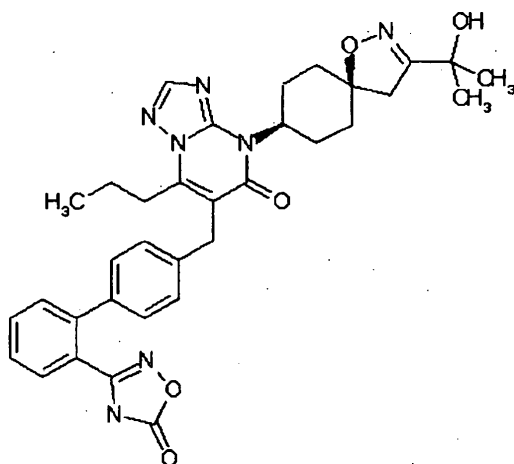
- 20 Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (0,23 g), hidrogenocarbonato de sodio (0,37 g) y dimetilsulfóxido (10 ml) se agitó a 40 °C durante 30 min, se añadió 4'-({4-[(5R,8R)-3-(1-hidroxi-1-metiletil)-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-8-il]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil)bifenil-2-carbonitrilo (0,12 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (5 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,042 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,036 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de
- 25

reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenosulfato de potasio y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como un sólido amorfo incoloro (0,046 g, 34 %).

- 5 RMN de ^1H (300 MHz, CLOROFORMO- d) δ 1,06 (t, $J = 7,35$ Hz, 3 H) 1,51 (s, 6 H) 1,65 - 1,99 (m, 8 H) 2,66 - 2,84 (m, 2 H) 2,97 - 3,08 (m, 4 H) 4,02 (s, 2 H) 5,04 - 5,18 (m, 1 H) 7,33 - 7,52 (m, 6 H) 7,59 - 7,67 (m, 1 H) 7,75 (dd, $J = 7,72, 0,94$ Hz, 1 H) 7,93 (s, 1 H)

Ejemplo 212

- 10 4-[(5S,8S)-3-(1-hidroxi-1-metiletil)-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-8-il]-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

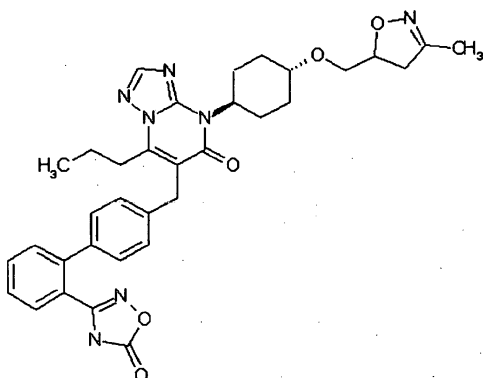


- 15 Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (0,18 g), hidrogenocarbonato de sodio (0,3 g) y dimetilsulfóxido (10 ml) se agitó a 40 °C durante 30 min, se añadió 4'-[(5S,8S)-3-(1-hidroxi-1-metiletil)-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-8-il]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil)bifenil-2-carbonitrilo (0,1 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (5 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,034 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,029 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenosulfato de potasio y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como un sólido amorfo incoloro (0,038 g, 34 %).

- 20 RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,93 (t, $J = 7,3$ Hz, 3 H) 1,32 (s, 6 H) 1,47 - 1,75 (m, 6 H) 1,83 - 1,96 (m, 2 H) 2,77 - 2,98 (m, 6 H) 3,98 (s, 2 H) 4,90 - 5,04 (m, 1 H) 5,13 (s, 1 H) 7,18 - 7,25 (m, 2 H) 7,29 - 7,35 (m, 2 H) 7,46 - 7,59 (m, 2 H) 7,61 - 7,73 (m, 2 H) 8,20 (s, 1 H) 12,38 (s, 1 H)

Ejemplo 213

- 4-{trans-4-[(3-metil-4,5-dihidroisoxazol-5-il)metoxi]ciclohexil}-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

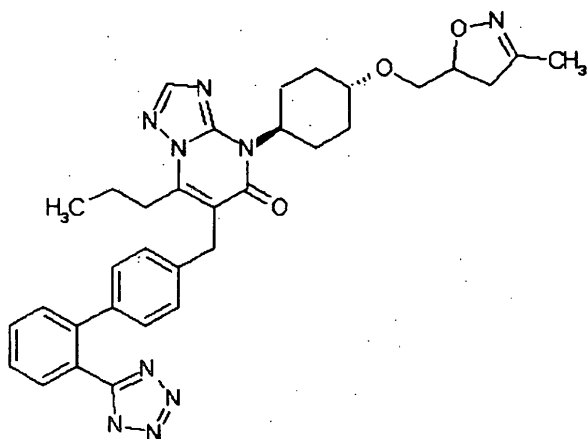


Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (0,85 g), hidrogenocarbonato de sodio (1,4 g) y dimetilsulfóxido (15 ml) se agitó a 40 °C durante 30 min, se añadió 4'-[(4-{trans-4-[(3-metil-4,5-dihidroisoxazol-5-il)metoxi]ciclohexil}-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo (0,46 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (10 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,16 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,13 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenosulfato de potasio y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como un sólido amorfo incoloro (0,22 g, 43 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,92 (t, J = 7,2 Hz, 3 H) 1,20 - 1,36 (m, 2 H) 1,46 - 1,75 (m, 4 H) 1,89 (s, 3 H) 2,04 - 2,16 (m, 2 H) 2,53 - 2,76 (m, 3 H) 2,88 - 3,05 (m, 3 H) 3,33 - 3,42 (m, 1 H) 3,44 - 3,50 (m, 2 H) 3,95 (s, 2 H) 4,49 - 4,64 (m, 1 H) 4,83 - 4,97 (m, 1 H) 7,18 - 7,24 (m, 2 H) 7,27 - 7,34 (m, 2 H) 7,45 - 7,58 (m, 2 H) 7,63 - 7,72 (m, 2 H) 8,18 (s, 1 H) 12,38 (s, 1 H)

Ejemplo 214

4-(trans-4-[(3-metil-4,5-dihidroisoxazol-5-il)metoxi]ciclohexil)-7-propil-6-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-il]metil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

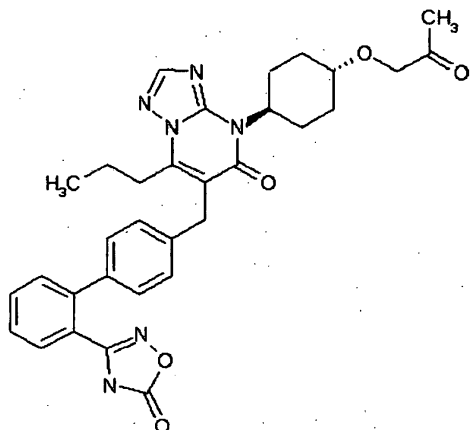


Una mezcla de 4'-[(4-{trans-4-[(3-metil-4,5-dihidroisoxazol-5-il)metoxi]ciclohexil}-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo (0,4 g), óxido de dibutilestaño (0,088 g), azidotrimetilsilano (2,4 g) y tolueno (25 ml) se agitó a 110 °C durante 48 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de fluoruro de potasio y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como un sólido amorfo incoloro (0,15 g, 35 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,91 (t, J = 7,4 Hz, 3 H) 1,20 - 1,36 (m, 2 H) 1,44 - 1,58 (m, 2 H) 1,63 - 1,72 (m, 2 H) 1,89 (s, 3 H) 2,03 - 2,15 (m, 2 H) 2,53 - 2,75 (m, 3 H) 2,85 - 3,04 (m, 3 H) 3,33 - 3,41 (m, 1 H) 3,47 (d, J = 5,7 Hz, 2 H) 3,90 (s, 2 H) 4,50 - 4,61 (m, 1 H) 4,81 - 4,97 (m, 1 H) 6,98 (d, J = 8,3 Hz, 2 H) 7,18 (d, J = 8,3 Hz, 2 H) 7,48 - 7,59 (m, 2 H) 7,60 - 7,71 (m, 2 H) 8,17 (s, 1 H)

Ejemplo 215

6-{{2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il}metil}-4-[trans-4-(2-oxopropoxi)ciclohexil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

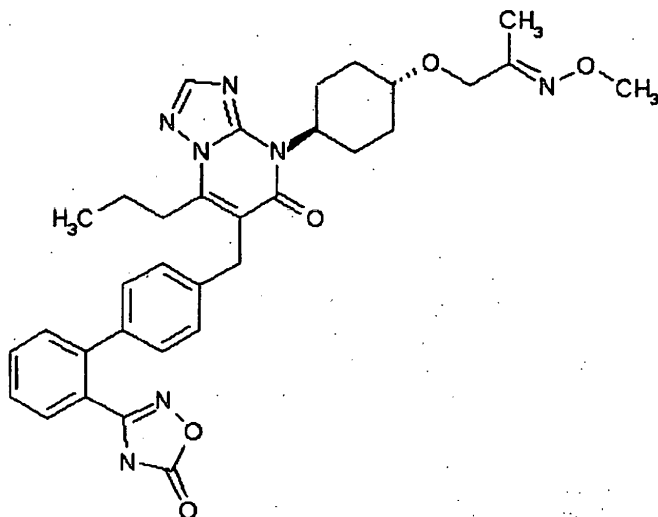


- 5 Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (0,73 g), hidrogenocarbonato de sodio (1,2 g) y dimetilsulfóxido (10 ml) se agitó a 50 °C durante 30 min, se añadió 4'-({4-[trans-4-(2-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}propoxi)ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo (0,35 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 20 h. Después de dejar que se enfriara a temperatura ambiente, se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, y se disolvió en tetrahidrofurano (10 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,14 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,12 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con ácido clorhídrico 1 N y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (10 ml). Se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (solución de tetrahidrofurano 1 M, 1,8 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo y agua, y la capa orgánica se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo que se obtuvo por purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice se disolvió en acetonitrilo (15 ml), se añadió reactivo de Dess-Martin (0,42 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadieron una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y tiosulfato de sodio a la mezcla de reacción, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo que se obtuvo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como cristales incoloros (0,13 g, 31 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,93 (t, J = 7,3 Hz, 3 H) 1,22 - 1,40 (m, 2 H) 1,46 - 1,76 (m, 4 H) 2,05 (s, 3 H) 2,08 - 2,18 (m, 2 H) 2,52 - 2,66 (m, 2 H) 2,88 - 2,97 (m, 2 H) 3,33 - 3,41 (m, 1 H) 3,96 (s, 2 H) 4,16 (s, 2 H) 4,85 - 4,99 (m, 1 H) 7,19 - 7,25 (m, 2 H) 7,28 - 7,34 (m, 2 H) 7,47 - 7,58 (m, 2 H) 7,61 - 7,74 (m, 2 H) 8,18 (s, 1 H) 12,38 (s a, 1 H)

Ejemplo 216

4-(trans-4-[[2(E)-2-(metoxiimino)propil]oxi]ciclohexil)-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

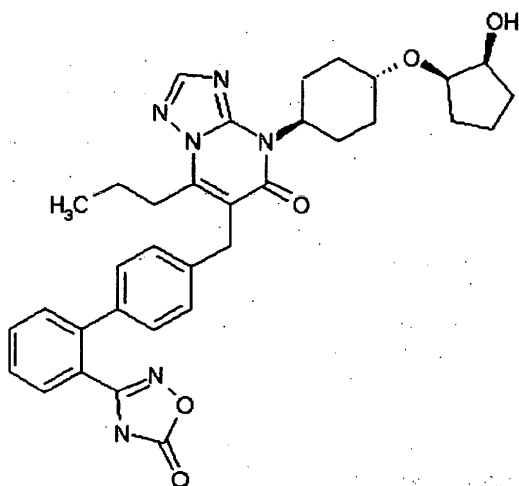


- 5 Una mezcla de 6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-4-[trans-4-(2-oxopropoxi)ciclohexil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona (0,095 g), clorhidrato de (aminooxi)metano (0,041 g) y piridina (5 ml) se agitó a 80 °C durante 16 h. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se ajustó a pH 4 con ácido clorhídrico 1 N. La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo que se obtuvo se purificó por
- 10 cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como cristales incoloros (0,07 g, 70 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,93 (t, J = 7,3 Hz, 3 H) 1,22 - 1,76 (m, 6 H) 1,80 (s, 3 H) 2,05 - 2,15 (m, 2 H) 2,52 - 2,64 (m, 2 H) 2,89 - 2,97 (m, 2 H) 3,27 - 3,35 (m, 1 H) 3,78 (s, 3 H) 3,93 - 3,99 (m, 4 H) 4,85 - 4,98 (m, 1 H) 7,19 - 7,24 (m, 2 H) 7,28 - 7,34 (m, 2 H) 7,46 - 7,58 (m, 2 H) 7,62 - 7,72 (m, 2 H) 8,18 (s, 1 H) 12,38 (s, 1 H)

15 Ejemplo 217

4-(trans-4-[[2(1R,2S)-2-hidroxiciclopentil]oxi]ciclohexil)-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona



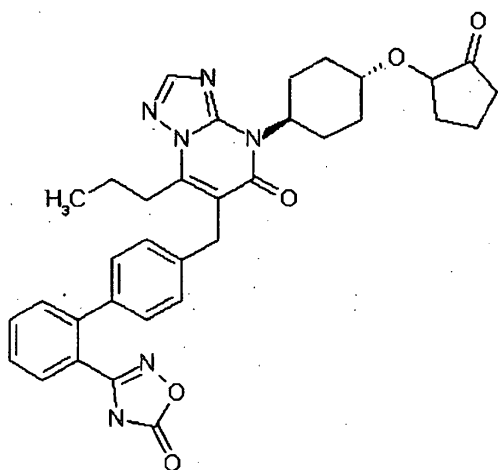
- 20 Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (1,6 g), hidrogenocarbonato de sodio (2,5 g) y dimetilsulfóxido (15 ml) se agitó a 40 °C durante 30 min, se añadió 4'-[[4-(trans-4-[[2(1R,2S)-2-hidroxiciclopentil]oxi]ciclohexil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo (0,82 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (10 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,16 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,14 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de
- 25

reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenosulfato de potasio y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como cristales incoloros (0,22 g, 24 %).

- 5 RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,93 (t, $J = 7,3$ Hz, 3 H) 1,22 - 1,77 (m, 12 H) 2,04 - 2,21 (m, 2 H) 2,52 - 2,65 (m, 2 H) 2,87 - 2,98 (m, 2 H) 3,38 - 3,51 (m, 1 H) 3,70 - 3,78 (m, 1 H) 3,87 - 3,99 (m, 4 H) 4,84 - 4,97 (m, 1 H) 7,18 - 7,24 (m, 2 H) 7,28 - 7,34 (m, 2 H) 7,47 - 7,59 (m, 2 H) 7,62 - 7,74 (m, 2 H) 8,18 (s, 1 H) 12,38 (s, 1 H)

Ejemplo 218

- 10 4-{trans-4-[(2-oxociclopentil)oxi]ciclohexil}-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

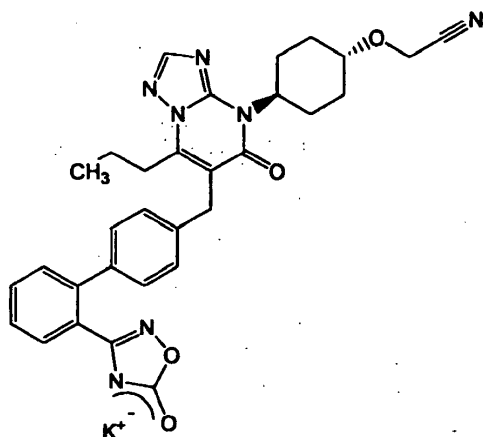


- 15 Una mezcla de 4-(trans-4-[(1R,2S)-2-hidroxiciclopentil]oxi]ciclohexil)-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona (0,15 g), reactivo de Dess-Martin (0,2 g) y acetonitrilo (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadieron una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y tiosulfato de sodio a la mezcla de reacción, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo que se obtuvo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como cristales incoloros (0,09 g, 62 %).

- 20 RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,93 (t, $J = 7,3$ Hz, 3 H) 1,20 - 1,40 (m, 2 H) 1,46 - 1,76 (m, 6 H) 1,80 - 1,95 (m, 1 H) 2,03 - 2,30 (m, 5 H) 2,52 - 2,66 (m, 2 H) 2,88 - 2,98 (m, 2 H) 3,51 - 3,64 (m, 1 H) 3,92 - 4,08 (m, 3 H) 4,91 (t, $J = 11,9$ Hz, 1 H) 7,19 - 7,25 (m, 2 H) 7,27 - 7,34 (m, 2 H) 7,47 - 7,58 (m, 2 H) 7,63 - 7,72 (m, 2 H) 8,18 (s, 1 H) 12,38 (s, 1 H)

Ejemplo 219

- 25 Sal de potasio de ({trans-4-[5-oxo-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il]ciclohexil}oxi)acetonitrilo

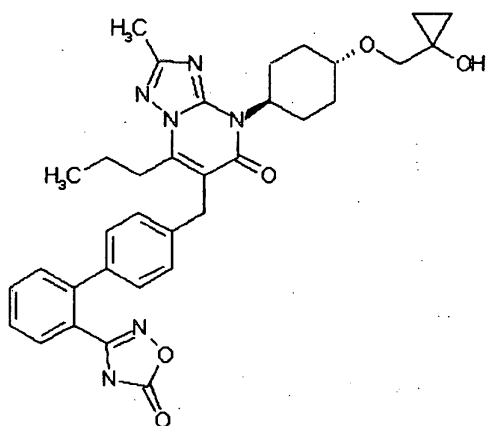


((trans-4-[5-oxo-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il]ciclohexil]oxi)acetonitrilo (0,023 g) se suspendió en alcohol isopropílico (5 ml), se añadió una solución de hidróxido de potasio 0,5 N (0,082 ml), y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se solidificó con éter diisopropílico para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,014 g, 57 %).

- 5 RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,96 (t, J = 7,3 Hz, 3 H) 1,27 - 1,43 (m, 2 H) 1,52 - 1,80 (m, 4 H) 2,09 - 2,20 (m, 2 H) 2,52 - 2,67 (m, 2 H) 2,90 - 3,00 (m, 2 H) 3,45 - 3,58 (m, 1 H) 3,91 (s, 2 H) 4,51 (s, 2 H) 4,86 - 4,99 (m, 1 H) 7,14 - 7,49 (m, 8 H) 8,17 (s, 1 H)

Ejemplo 220

- 10 4-{trans-4-[(1-hidrox ciclopropil)metoxi]ciclohexil}-2-metil-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

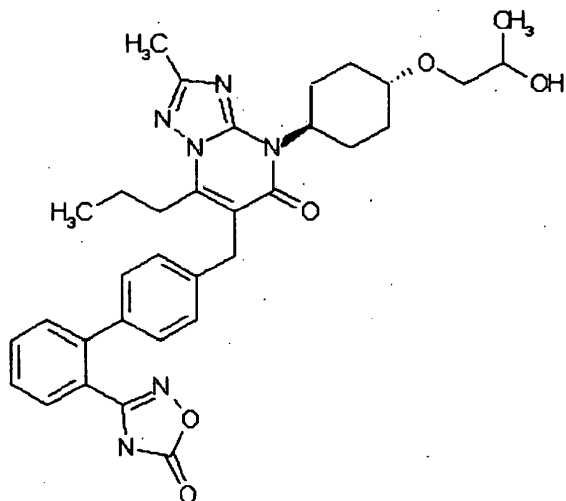


- Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (0,41 g), hidrogenocarbonato de sodio (0,66 g) y dimetilsulfóxido (10 ml) se agitó a 50 °C durante 30 min, se añadió 4'-[[4-{trans-4-[(1-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi]ciclopropil)metoxi]ciclohexil}-2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo (0,26 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 20 h. Después de dejar que se enfriara a temperatura ambiente, se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, y se disolvió en tetrahidrofurano (5 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,076 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,064 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con ácido clorhídrico 1 N y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (10 ml). Se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (solución de tetrahidrofurano 1 M, 0,98 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo y agua, y la capa orgánica se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se solidificó con éter diisopropílico para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,084 g, 35 %).

- 30 RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,42 - 0,49 (m, 2 H) 0,51 - 0,57 (m, 2 H) 0,92 (t, J = 7,3 Hz, 3 H) 1,19 - 1,74 (m, 6 H) 2,06 - 2,17 (m, 2 H) 2,35 (s, 3 H) 2,52 - 2,65 (m, 2 H) 2,84 - 2,92 (m, 2 H) 3,35 - 3,42 (m, 1 H) 3,44 (s, 2 H) 3,93 (s, 2 H) 4,79 - 4,93 (m, 1 H) 5,28 (s, 1 H) 7,19 - 7,24 (m, 2 H) 7,26 - 7,31 (m, 2 H) 7,52 (dd, J = 16,6, 7,5 Hz, 2 H) 7,61 - 7,71 (m, 2 H) 12,39 (s a, 1 H)

Ejemplo 221

4-[trans-4-(2-hidroxipropoxi)ciclohexil]-2-metil-6-([2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil)-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

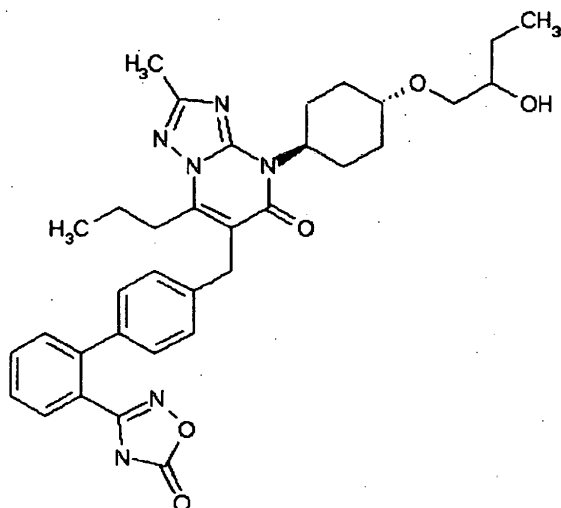


- 5 Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (0,42 g), hidrogenocarbonato de sodio (0,68 g) y dimetilsulfóxido (10 ml) se agitó a 50 °C durante 30 min, se añadió 4'-([4-[trans-4-(2-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]propoxi)ciclohexil]-2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil)bifenil-2-carbonitrilo (0,27 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 20 h. Después de dejar que se enfriara a temperatura ambiente, se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y, a continuación,
- 10 con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, y se disolvió en tetrahidrofurano (10 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,079 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,067 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con ácido clorhídrico 1 N y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (10 ml). Se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (solución de tetrahidrofurano 1 M, 1 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se solidificó con éter diisopropílico para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,13 g, 54 %).
- 20

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,92 (t, J = 7,3 Hz, 3 H) 1,03 (d, J = 6,4 Hz, 3 H) 1,18 - 1,34 (m, 2 H), 1,46 - 1,73 (m, 4 H) 2,04 - 2,15 (m, 2 H) 2,35 (s, 3 H) 2,51 - 2,64 (m, 2 H) 2,83 - 2,92 (m, 2 H) 3,19 - 3,37 (m, 3 H) 3,62 - 3,75 (m, 1 H) 3,93 (s, 2 H) 4,50 (d, J = 4,7 Hz, 1 H) 4,79 - 4,93 (m, 1 H) 7,18 - 7,24 (m, 2 H) 7,26 - 7,32 (m, 2 H) 7,47 - 7,58 (m, 2 H) 7,62 - 7,72 (m, 2 H) 12,36 (s, 1 H)

Ejemplo 222

4-[trans-4-(2-hidroxibutoxi)ciclohexil]-2-metil-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

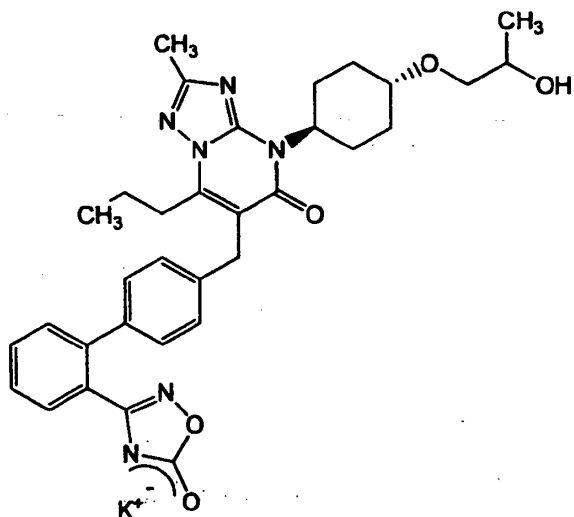


- 5 Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (0,46 g), hidrogenocarbonato de sodio (0,74 g) y dimetilsulfóxido (10 ml) se agitó a 50 °C durante 30 min, se añadió 4'-({4-[trans-4-(2-{terc-butil(dimetil)silil}oxi)butoxi]ciclohexil}-2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo (0,29 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 20 h. Después de dejar que se enfriara a temperatura ambiente, se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y, a continuación,
- 10 con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, y se disolvió en tetrahidrofurano (10 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,086) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,073 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con ácido clorhídrico 1 N y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (10 ml). Se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (solución de tetrahidrofurano 1 M, 1,1 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se solidificó con éter diisopropílico para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,12 g, 45 %).
- 20

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,81 - 0,97 (m, 8 H) 1,17 - 1,58 (m, 6 H) 1,63 - 1,73 (m, 2 H) 2,05 - 2,15 (m, 2 H) 2,35 (s, 3 H) 2,51 - 2,66 (m, 2 H) 2,83 - 2,93 (m, 2 H) 3,25 - 3,48 (m, 2 H) 3,93 (s, 2 H) 4,44 (d, J = 5,1 Hz, 1 H) 4,86 (t, J = 12,3 Hz, 1 H) 7,18 - 7,24 (m, 2 H) 7,26 - 7,31 (m, 2 H) 7,46 - 7,58 (m, 2 H) 7,61 - 7,71 (m, 2 H) 12,36 (s, 1 H)

Ejemplo 223

Sal de potasio de 4-[trans-4-(2-hidroxipropoxi)ciclohexil]-2-metil-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

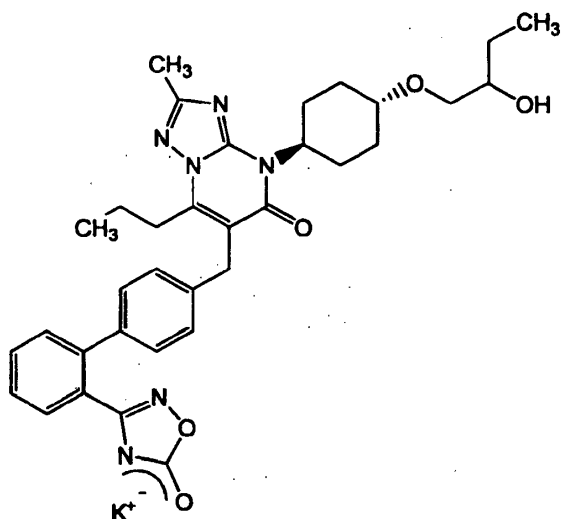


- 5 4-[trans-4-(2-hidroxipropoxi)ciclohexil]-2-metil-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona (0,11 g) se suspendió en alcohol isopropílico (5 ml), se añadió una solución acuosa de hidróxido de potasio 1 N (0,18 ml), y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se solidificó con éter diisopropílico para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,097 g, 87 %).

- 10 RMN de ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,95 (t, $J = 7,3$ Hz, 3 H) 1,03 - 1,05 (m, 3 H) 1,18 - 1,37 (m, 2 H) 1,50 - 1,75 (m, 4 H) 2,04 - 2,17 (m, 2 H) 2,35 (s, 3 H) 2,52 - 2,63 (m, 2 H) 2,84 - 2,95 (m, 2 H) 3,19 - 3,36 (m, 3 H) 3,63 - 3,82 (m, 1 H) 3,88 (s, 2 H) 4,28 - 4,56 (m, 1 H) 4,80 - 4,92 (m, 1 H) 7,11 - 7,50 (m, 7 H)

Ejemplo 224

Sal de potasio de 4-[trans-4-(2-hidroxibutoxi)ciclohexil]-2-metil-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

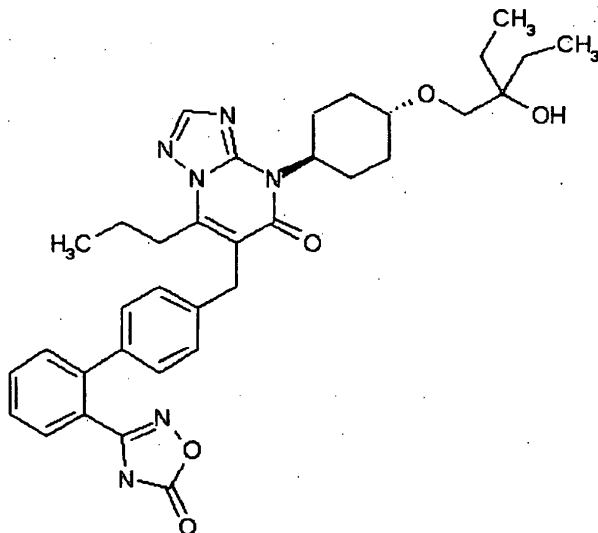


- 15 4-[trans-4-(2-hidroxibutoxi)ciclohexil]-2-metil-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona (0,094 g) se suspendió en alcohol isopropílico (5 ml), se añadió una solución acuosa de hidróxido de potasio 1 N (0,15 ml), y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se solidificó con éter diisopropílico para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,089 g, 89 %).

- 20 RMN de ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,87 (t, $J = 7,3$ Hz, 3 H) 0,95 (t, $J = 7,3$ Hz, 3 H) 1,16 - 1,74 (m, 8 H) 2,04 - 2,16 (m, 2 H) 2,35 (s, 3 H) 2,51 - 2,64 (m, 2 H) 2,85 - 2,94 (m, 2 H) 3,24 - 3,37 (m, 1 H) 3,38 - 3,48 (m, 1 H) 3,88 (s, 2 H) 4,31 - 4,49 (m, 1 H) 4,78 - 4,94 (m, 1 H) 7,12 - 7,49 (m, 8 H)

Ejemplo 225

4-[trans-4-(2-etil-2-hidroxibutoxi)ciclohexil]-6-((2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il)metil)-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

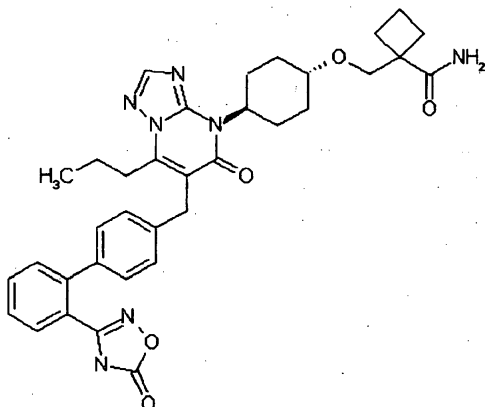


- 5 Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (0,46 g), hidrogenocarbonato de sodio (0,74 g) y dimetilsulfóxido (15 ml) se agitó a 40 °C durante 30 min, se añadió 4'-((4-[trans-4-(2-etil-2-hidroxibutoxi)ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil)bifenil-2-carbonitrilo (0,25 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (10 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,086 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,073 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenosulfato de potasio y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como un sólido amorfo incoloro (0,18 g, 65 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,80 (t, J = 7,5 Hz, 6 H) 0,92 (t, J = 7,5 Hz, 3 H) 1,17 - 1,31 (m, 2 H) 1,38 (c, J = 7,5 Hz, 4 H) 1,46 - 1,74 (m, 4 H) 2,05 - 2,15 (m, 2 H) 2,52 - 2,65 (m, 2 H) 2,89 - 2,98 (m, 2 H) 3,20 - 3,31 (m, 3 H) 3,90 (s, 1 H) 3,96 (s, 2 H) 4,91 (t, J = 11,3 Hz, 1 H) 7,19 - 7,25 (m, 2 H) 7,27 - 7,35 (m, 2 H) 7,47 - 7,58 (m, 2 H) 7,62 - 7,72 (m, 2 H) 8,18 (s, 1 H) 12,38 (s, 1 H)

Ejemplo 226

1-[(trans-4-[5-oxo-6-[(2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il)metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il]ciclohexil]oxi]metil]ciclobutanocarboxamida



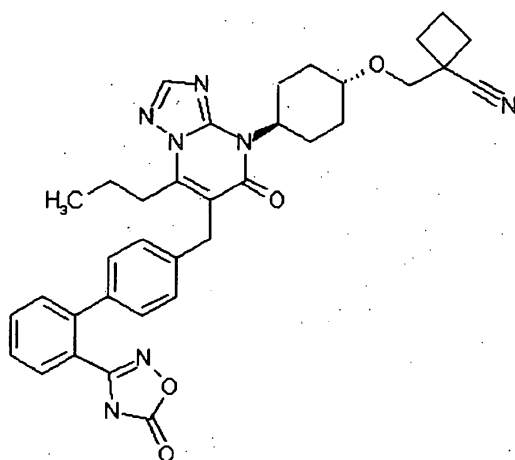
- 25 Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (0,66 g), hidrogenocarbonato de sodio (1,1 g) y dimetilsulfóxido (15 ml) se agitó a 40 °C durante 30 min, se añadió 1-[(trans-4-[6-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il]ciclohexil]oxi]metil]ciclobutanocarboxamida (0,37 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se

secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (10 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,12 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,11 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenosulfato de potasio y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como un sólido amorfo incoloro (0,26 g, 64 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,92 (t, J = 7,3 Hz, 3 H) 1,21 - 1,90 (m, 10 H) 2,06 - 2,27 (m, 4 H) 2,51 - 2,67 (m, 2 H) 2,88 - 2,97 (m, 2 H) 3,27 - 3,38 (m, 1 H) 3,64 (s, 2 H) 3,96 (s, 2 H) 4,91 (t, J = 12,1 Hz, 1 H) 6,80 (s, 1 H) 6,93 (s, 1 H) 7,19 - 7,24 (m, 2 H) 7,28 - 7,33 (m, 2 H) 7,47 - 7,58 (m, 2 H) 7,62 - 7,72 (m, 2 H) 8,18 (s, 1 H) 12,38 (s, 1 H)

Ejemplo 227

1-[(trans-4-[5-oxo-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-9(5H)-il]ciclohexil]oxi]metil]ciclobutanocarbonitrilo

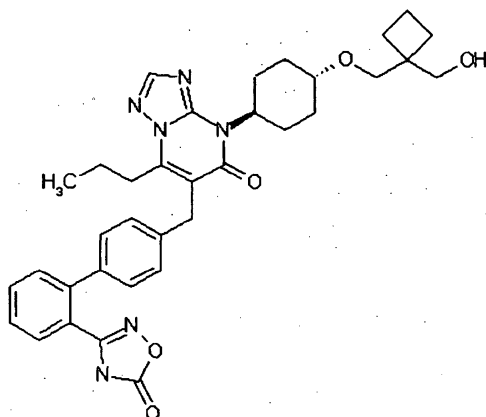


A una solución (10 ml) de 1-[(trans-4-[5-oxo-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il]ciclohexil]oxi]metil]ciclobutanocarboxamida (0,22 g) y piridina (0,11 ml) en tetrahidrofurano se añadió anhídrido del ácido trifluoroacético (0,093 ml) a 0 °C, y la mezcla se agitó durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como un sólido amorfo incoloro (0,15 g, 69 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,93 (t, J = 7,3 Hz, 3 H) 1,26 - 1,42 (m, 2 H) 1,46 - 1,77 (m, 4 H) 1,97 - 2,19 (m, 6 H) 2,30 - 2,44 (m, 2 H) 2,52 - 2,68 (m, 2 H) 2,89 - 2,97 (m, 2 H) 3,37 - 3,50 (m, 1 H) 3,69 (s, 2 H) 3,96 (s, 2 H) 4,93 (t, J = 12,2 Hz, 1 H) 7,20 - 7,24 (m, 2 H) 7,28 - 7,34 (m, 2 H) 7,47 - 7,58 (m, 2 H) 7,62 - 7,71 (m, 2 H) 8,18 (s, 1 H) 12,38 (s, 1 H)

Ejemplo 228

4-(trans-4-[[1-(hidroximetil)ciclobutil]metoxi]ciclohexil)-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

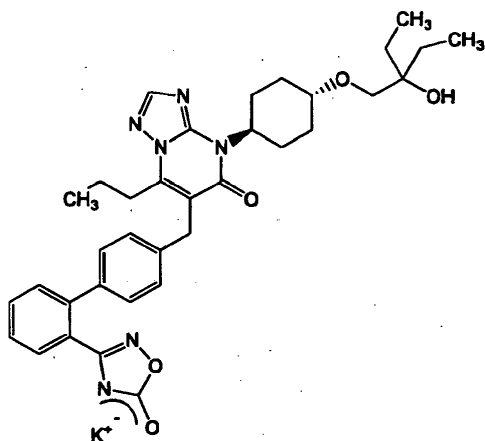


Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (0,48 g), hidrogenocarbonato de sodio (0,77 g) y dimetilsulfóxido (10 ml) se agitó a 50 °C durante 30 min, se añadió 4'-[4-(trans-4-[[1-([terc-butil(dimetil)silil]oxi)metil]ciclobutil]metoxi)ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo (0,31 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 20 h. Después de dejar que se enfriara a temperatura ambiente, se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, y se disolvió en tetrahidrofurano (5 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,089 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,075 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con ácido clorhídrico 1 N y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (5 ml). Se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (solución de tetrahidrofurano 1 M, 1,1 ml) y la mezcla se agitó a 70 °C durante 3 h. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como un sólido amorfo incoloro (0,22 g, 76 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,93 (t, J = 7,3 Hz, 3 H) 1,21 - 1,37 (m, 2 H) 1,46 - 1,84 (m, 10 H) 2,05 - 2,17 (m, 2 H) 2,52 - 2,66 (m, 2 H) 2,88 - 2,97 (m, 2 H) 3,24 - 3,36 (m, 3 H) 3,39 (s, 2 H) 3,96 (s, 2 H) 4,45 (t, J = 5,3 Hz, 1 H) 4,84 - 4,97 (m, 1 H) 7,18 - 7,25 (m, 2 H) 7,28 - 7,34 (m, 2 H) 7,46 - 7,58 (m, 2 H) 7,62 - 7,73 (m, 2 H) 8,18 (s, 1 H) 12,38 (s a, 1 H)

Ejemplo 229

Sal de potasio de 4-[trans-4-(2-etil-2-hidroxibutoxi)ciclohexil]-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

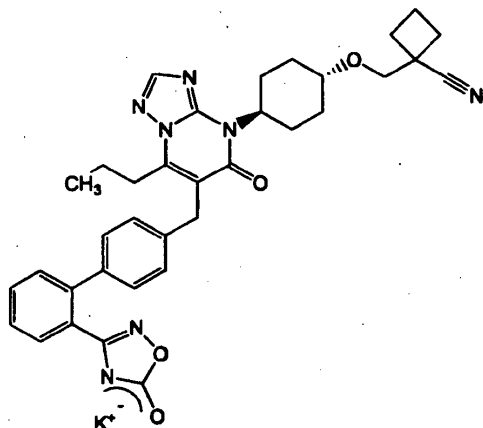


4-[trans-4-(2-etil-2-hidroxibutoxi)ciclohexil]-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona (0,15 g) se suspendió en alcohol isopropílico (5 ml), se añadió una solución acuosa de hidróxido de potasio 1 N (0,24 ml), y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se solidificó con éter diisopropílico para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,12 g, 74 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,80 (t, J = 7,5 Hz, 6 H) 0,96 (t, J = 7,6 Hz, 3 H) 1,18 - 1,44 (m, 6 H) 1,52 - 1,76 (m, 4 H) 2,03 - 2,16 (m, 2 H) 2,52 - 2,65 (m, 2 H) 2,89 - 3,00 (m, 2 H) 3,19 - 3,31 (m, 3 H) 3,91 (s, 3 H) 4,91 (t, J = 12,3 Hz, 1 H) 7,13 - 7,49 (m, 8 H) 8,17 (s, 1 H)

Ejemplo 230

Sal de potasio de 1-[(trans-4-[5-oxo-6-[(2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il]ciclohexil]oxi)metil]ciclobutanocarbonitrilo

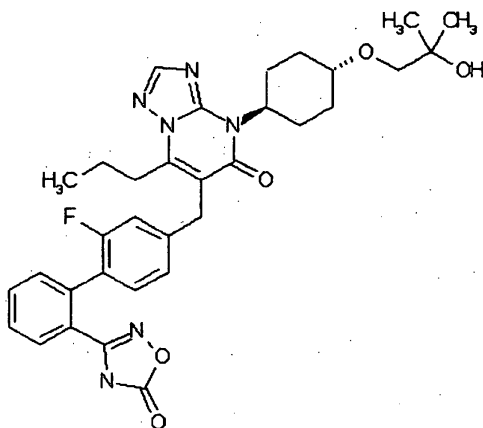


- 5 1-[(trans-4-[5-oxo-6-[(2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il]ciclohexil]oxi)metil]ciclobutanocarbonitrilo (0,12 g) se suspendió en alcohol isopropílico (5 ml), se añadió una solución acuosa de hidróxido de potasio 1 N (0,19 ml), y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se solidificó con éter diisopropílico para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,12 g, 74 %).

- 10 RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,96 (t, J = 7,4 Hz, 3 H) 1,26 - 1,42 (m, 2 H) 1,52 - 1,78 (m, 4 H) 1,96 - 2,19 (m, 6 H) 2,31 - 2,44 (m, 2 H) 2,52 - 2,68 (m, 2 H) 2,91 - 3,00 (m, 2 H) 3,37 - 3,49 (m, 1 H) 3,69 (s, 2 H) 3,91 (s, 2 H) 4,92 (t, J = 12,3 Hz, 1 H) 7,14 - 7,50 (m, 8 H) 8,16 (s, 1 H)

Ejemplo 231

6-[[2-fluoro-2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-4-[trans-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)ciclohexil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona



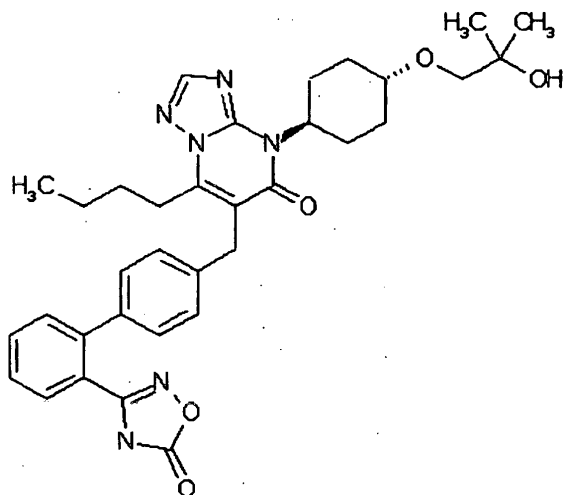
- 15 Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (0,47 g), hidrogenocarbonato de sodio (0,75 g) y dimetilsulfóxido (15 ml) se agitó a 40 °C durante 30 min, se añadió 2'-fluoro-4'-[(4-[trans-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil)bifenil-2-carbonitrilo (0,25 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (10 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,087 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,074 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenosulfato de potasio y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como un sólido amorfo incoloro (0,14 g, 49 %).
- 20
- 25

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,93 (t, J = 7,3 Hz, 3 H) 1,07 (s, 6 H) 1,20 - 1,37 (m, 2 H) 1,48 - 1,76 (m, 4 H) 2,05 - 2,16 (m, 2 H) 2,52 - 2,66 (m, 2 H) 2,89 - 2,98 (m, 2 H) 3,20 (s, 2 H) 3,26 - 3,37 (m, 1 H) 3,97 (s, 2 H) 4,23 (s, 1 H) 4,91 (t, J = 12,2 Hz, 1 H) 7,11 - 7,18 (m, 2 H) 7,25 (t, J = 8,0 Hz, 1 H) 7,45 - 7,51 (m, 1 H) 7,57 - 7,65 (m, 1 H)

7,67 - 7,74 (m, 2 H) 8,18 (s, 1 H) 12,59 (s a, 1 H)

Ejemplo 232

7-butil-4-[[trans-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)ciclohexil]-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona



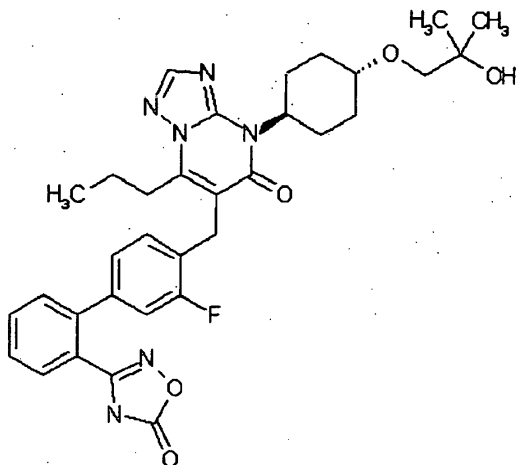
5

Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (0,41 g), hidrogenocarbonato de sodio (0,67 g) y dimetilsulfóxido (15 ml) se agitó a 40 °C durante 30 min, se añadió 4'-([7-butil-4-[trans-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)ciclohexil]-5-oxo-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil)bifenil-2-carbonitrilo (0,22 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (10 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,077 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,065 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenosulfato de potasio y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como un sólido amorfo incoloro (0,15 g, 55 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,84 (t, J = 7,2 Hz, 3 H) 1,07 (s, 6 H) 1,21 - 1,56 (m, 6 H) 1,64 - 1,76 (m, 2 H) 2,06 - 2,16 (m, 2 H) 2,52 - 2,65 (m, 2 H) 2,89 - 3,00 (m, 2 H) 3,20 (s, 2 H) 3,26 - 3,36 (m, 1 H) 3,95 (s, 2 H) 4,23 (s, 1 H) 4,85 - 4,98 (m, 1 H) 7,19 - 7,25 (m, 2 H) 7,26 - 7,32 (m, 2 H) 7,46 - 7,58 (m, 2 H) 7,62 - 7,71 (m, 2 H) 8,18 (s, 1 H) 12,39 (s a, 1 H)

Ejemplo 233

6-[[3-fluoro-2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-4-[trans-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)ciclohexil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona



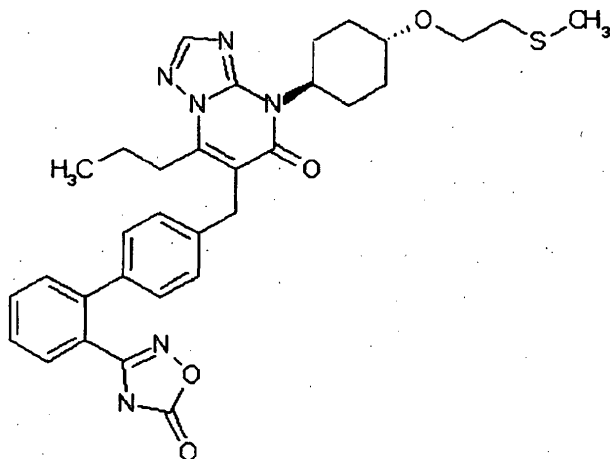
Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (0,34 g), hidrogenocarbonato de sodio (0,54 g) y dimetilsulfóxido (10 ml) se agitó a 40 °C durante 30 min, se añadió 3'-fluoro-4'-([4-[trans-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)ciclohexil]-5-oxo-7-propil-

5 4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil)bifenil-2-carbonitrilo (0,18 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (10 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,063 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,053 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenosulfato de potasio y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como un sólido amorfo incoloro (0,13 g, 64 %).

10 RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,93 (t, J = 7,3 Hz, 3 H) 1,07 (s, 6 H) 1,19 - 1,35 (m, 2 H) 1,49 - 1,73 (m, 4 H) 2,05 - 2,16 (m, 2 H) 2,52 - 2,66 (m, 2 H) 2,88 - 2,99 (m, 2 H) 3,20 (s, 2 H) 3,25 - 3,36 (m, 1 H) 3,94 (s, 2 H) 4,22 (s, 1 H) 4,89 (t, J = 12,2 Hz, 1 H) 6,99 (dd, J = 7,9, 1,7 Hz, 1 H) 7,12 - 7,29 (m, 2 H) 7,51 - 7,62 (m, 2 H) 7,64 - 7,75 (m, 2 H) 8,19 (s, 1 H) 12,45 (s, 1 H)

Ejemplo 234

15 4-{trans-4-[2-(metilsulfanil)etoxi]ciclohexil}-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

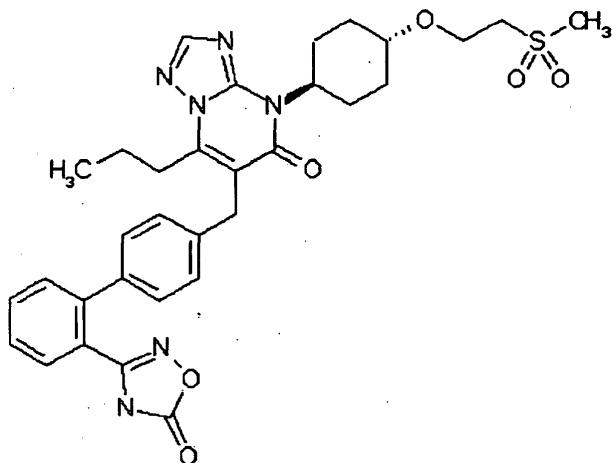


20 Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (0,39 g), hidrogenocarbonato de sodio (0,62 g) y dimetilsulfóxido (10 ml) se agitó a 40 °C durante 30 min, se añadió 4'-[(4-{trans-4-[2-(metilsulfanil)etoxi]ciclohexil}-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo (0,2 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (5 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,072 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,061 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenosulfato de potasio y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como un sólido amorfo incoloro (0,13 g, 59 %).

30 RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,93 (t, J = 7,3 Hz, 3 H) 1,20 - 1,37 (m, 2 H) 1,45 - 1,76 (m, 4 H) 2,05 - 2,16 (m, 5 H) 2,52 - 2,65 (m, 4 H) 2,88 - 2,99 (m, 2 H) 3,32 - 3,41 (m, 1 H) 3,61 (t, J = 6,8 Hz, 2 H) 3,95 (s, 2 H) 4,91 (t, J = 12,4 Hz, 1 H) 7,18 - 7,25 (m, 2 H) 7,26 - 7,34 (m, 2 H) 7,47 - 7,58 (m, 2 H) 7,61 - 7,72 (m, 2 H) 8,18 (s, 1 H) 12,38 (s, 1 H)

Ejemplo 235

4-{trans-4-[2-(metilsulfonil)etoxi]ciclohexil}-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

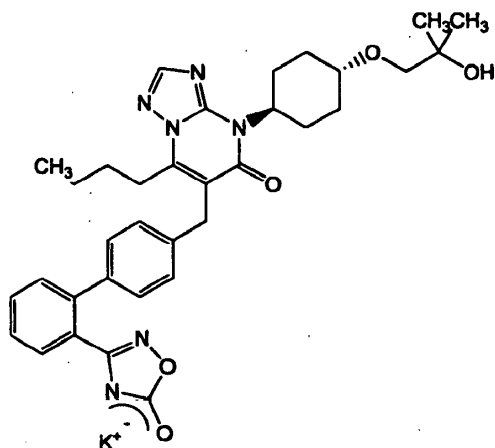


- 5 Una mezcla de 4-{trans-4-[2-(metilsulfonil)etoxi]ciclohexil}-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona (0,08 g), ácido m-cloroperbenzoico (0,082 g) y acetonitrilo (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como un sólido amorfo incoloro (0,047 g, 56 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,92 (t, J = 7,3 Hz, 3 H) 1,22 - 1,40 (m, 2 H) 1,46 - 1,61 (m, 2 H) 1,66 - 1,76 (m, 2 H) 2,07 - 2,18 (m, 2 H) 2,52 - 2,68 (m, 2 H) 2,88 - 2,97 (m, 2 H) 2,99 (s, 3 H) 3,32 - 3,45 (m, 3 H) 3,82 (t, J = 5,7 Hz, 2 H) 3,96 (s, 2 H) 4,92 (t, J = 12,4 Hz, 1 H) 7,18 - 7,73 (m, 2 H) 7,28 - 7,34 (m, 2 H) 7,46 - 7,58 (m, 2 H) 7,62 - 7,73 (m, 2 H) 8,18 (s, 1 H) 12,38 (s, 1 H)

15 Ejemplo 236

Sal de potasio de 7-butil-4-[trans-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)ciclohexil]-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

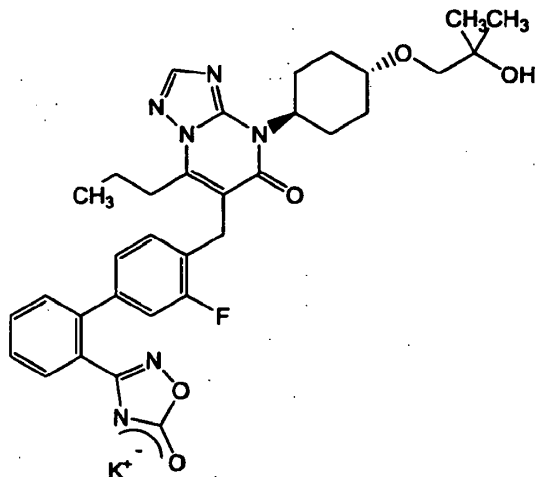


- 20 7-butil-4-[trans-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)ciclohexil]-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona (0,096 g) se suspendió en alcohol isopropílico (3 ml), se añadió una solución acuosa de hidróxido de potasio 1 N (0,16 ml), y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se solidificó con éter diisopropílico para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,071 g, 70 %).

- 25 RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,86 (t, J = 7,3 Hz, 3 H) 1,07 (s, 6 H) 1,20 - 1,58 (m, 6 H) 1,65 - 1,79 (m, 2 H) 2,05 - 2,16 (m, 2 H) 2,51 - 2,66 (m, 2 H) 2,91 - 3,01 (m, 2 H) 3,20 (s, 2 H) 3,25 - 3,32 (m, 1 H) 3,91 (s, 2 H) 4,25 (s, 1 H) 4,92 (t, J = 12,3 Hz, 1 H) 7,13 - 7,50 (m, 8 H) 8,17 (s, 1 H)

Ejemplo 237

Sal de potasio de 6-[[3-fluoro-2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-4-[trans-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)ciclohexil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

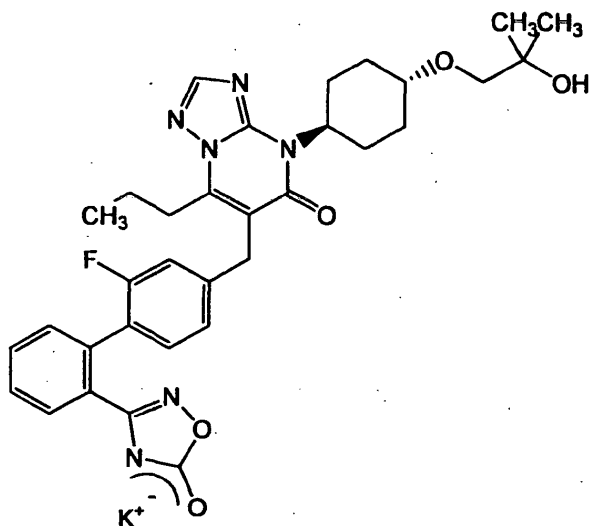


- 5 6-[[3-fluoro-2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-4-[trans-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)ciclohexil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona (0,091 g) se suspendió en alcohol isopropílico (3 ml), se añadió una solución acuosa de hidróxido de potasio 1 N (0,15 ml), y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se solidificó con éter diisopropílico para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,075 g, 78 %).

- 10 RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,95 (t, J = 7,3 Hz, 3 H) 1,07 (s, 6 H) 1,20 - 1,37 (m, 2 H) 1,52 - 1,79 (m, 4 H) 2,03 - 2,16 (m, 2 H) 2,52 - 2,65 (m, 2 H) 2,89 - 2,99 (m, 2 H) 3,20 (s, 2 H) 3,25 - 3,31 (m, 1 H) 3,90 (s, 2 H) 4,24 (s, 1 H) 4,83 - 4,97 (m, 1 H) 6,79 - 7,17 (m, 3 H) 7,28 - 7,53 (m, 4 H) 8,18 (s, 1 H)

Ejemplo 238

Sal de potasio de 6-[[2-fluoro-2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-4-[trans-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)ciclohexil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

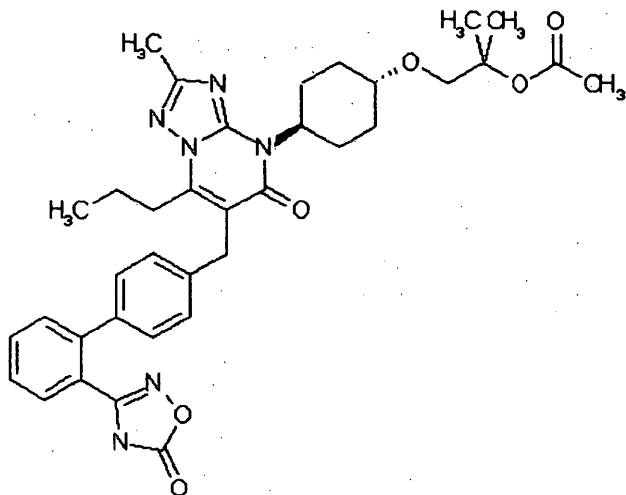


- 15 6-[[2-fluoro-2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-4-[trans-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)ciclohexil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona (0,091 g) se suspendió en alcohol isopropílico (3 ml), se añadió una solución acuosa de hidróxido de potasio 1 N (0,15 ml), y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se solidificó con éter diisopropílico para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,075 g, 78 %).

- 20 RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,96 (t, J = 7,3 Hz, 3 H) 1,07 (s, 6 H) 1,22 - 1,35 (m, 2 H) 1,53 - 1,77 (m, 4 H) 2,03 - 2,15 (m, 2 H) 2,52 - 2,67 (m, 2 H) 2,89 - 3,01 (m, 2 H) 3,20 (s, 2 H) 3,25 - 3,32 (m, 1 H) 3,94 (s, 2 H) 4,24 (s, 1 H) 4,92 (t, J = 12,2 Hz, 1 H) 6,79 - 7,22 (m, 4 H) 7,36 - 7,43 (m, 2 H) 7,67 - 7,74 (m, 1 H) 8,18 (s, 1 H)

Ejemplo 239

1,1-dimetil-2-({trans-4-[2-metil-5-oxo-6-{{2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il}metil}-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il]ciclohexil]oxi)acetato de etilo

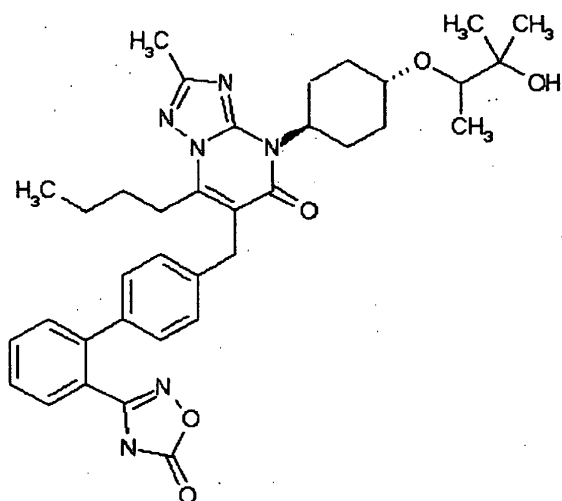


- 5 Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (0,18 g), hidrogenocarbonato de sodio (0,28 g) y dimetilsulfóxido (10 ml) se agitó a 40 °C durante 30 min, se añadió 2-[(trans-4-{6-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-2-metil-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il]ciclohexil]oxi]-1,1-dimetilacetato de etilo (0,1 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (5 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,033 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,028 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenosulfato de potasio y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como un sólido amorfo incoloro (0,064 g, 58 %).

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,92 (t, J = 7,4 Hz, 3 H) 1,20 - 1,39 (m, 8 H) 1,44 - 1,73 (m, 4 H) 1,93 (s, 3 H) 2,03 - 2,14 (m, 2 H) 2,35 (s, 3 H) 2,52 - 2,65 (m, 2 H) 2,83 - 2,93 (m, 2 H) 3,24 - 3,31 (m, 1 H) 3,57 (s, 2 H) 3,93 (s, 2 H) 4,87 (t, J = 12,1 Hz, 1 H) 7,18 - 7,32 (m, 4 H) 7,46 - 7,59 (m, 2 H) 7,60 - 7,72 (m, 2 H) 12,37 (s a, 1 H)

Ejemplo 240

- 20 7-butil-4-[trans-4-(2-hidroxi-1,2-dimetilpropoxi)ciclohexil]-2-metil-6-{{2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il}metil}[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona



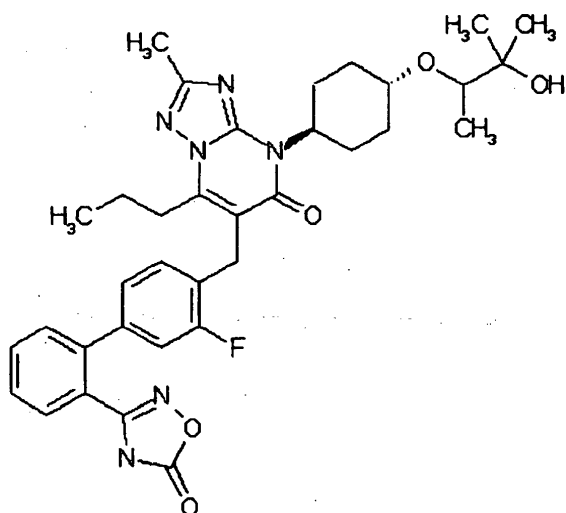
- 25 Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (0,59 g), hidrogenocarbonato de sodio (0,95 g) y dimetilsulfóxido (10 ml) se agitó a 40 °C durante 30 min, se añadió 4'-((7-butil-4-[trans-4-(2-hidroxi-1,2-dimetilpropoxi)ciclohexil]-2-metil-5-oxo-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo (0,33 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante

16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (5 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,11 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,093 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenosulfato de potasio y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como un sólido amorfo incoloro (0,16 g, 43 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,79 - 0,87 (m, 3 H) 0,97 - 1,10 (m, 9 H) 1,21 - 1,52 (m, 6 H) 1,61 - 1,72 (m, 2 H) 1,99 - 2,14 (m, 2 H) 2,35 (s, 3 H) 2,52 - 2,65 (m, 2 H) 2,85 - 2,94 (m, 2 H) 3,21 - 3,42 (m, 6 H) 3,92 (s, 2 H) 4,06 (s, 1 H) 4,80 - 4,92 (m, 1 H) 7,18 - 7,31 (m, 4 H) 7,46 - 7,58 (m, 2 H) 7,62 - 7,72 (m, 2 H) 12,39 (s a, 1 H)

Ejemplo 241

6-[[3-fluoro-2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-4-[trans-4-(2-hidroxi-1,2-dimetilpropoxi)ciclohexil]-2-metil-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

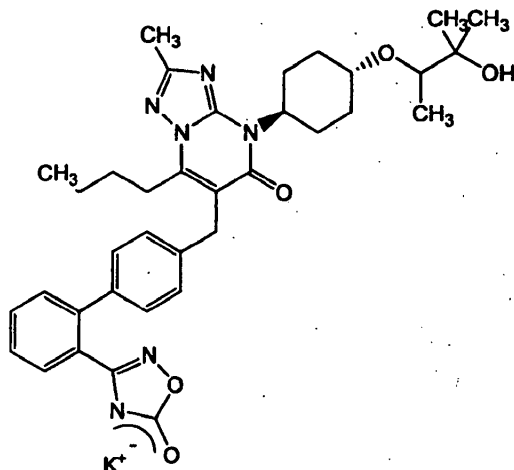


Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (0,48 g), hidrogenocarbonato de sodio (0,77 g) y dimetilsulfóxido (10 ml) se agitó a 40 °C durante 30 min, se añadió 3'-fluoro-4'-({4-[trans-4-(2-hidroxi-1,2-dimetilpropoxi)ciclohexil]-2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil)bifenil-2-carbonitrilo (0,27 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (5 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,09 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,076 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenosulfato de potasio y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como un sólido amorfo incoloro (0,19 g, 64 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,92 (t, J = 7,3 Hz, 3 H) 0,98 - 1,09 (m, 9 H) 1,20 - 1,36 (m, 2 H) 1,48 - 1,72 (m, 4 H) 2,00 - 2,15 (m, 2 H) 2,36 (s, 3 H) 2,52 - 2,64 (m, 2 H) 2,82 - 2,93 (m, 2 H) 3,25 (c, J = 6,2 Hz, 1 H) 3,32 - 3,42 (m, 1 H) 3,91 (s, 2 H) 4,05 (s, 1 H) 4,76 - 4,89 (m, 1 H) 6,98 (dd, J = 7,9, 1,7 Hz, 1 H) 7,12 - 7,25 (m, 2 H) 7,51 - 7,62 (m, 2 H) 7,64 - 7,74 (m, 2 H) 12,45 (s a, 1 H)

Ejemplo 242

Sal de potasio de 7-butil-4-[trans-4-(2-hidroxi-1,2-dimetilpropoxi)ciclohexil]-2-metil-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

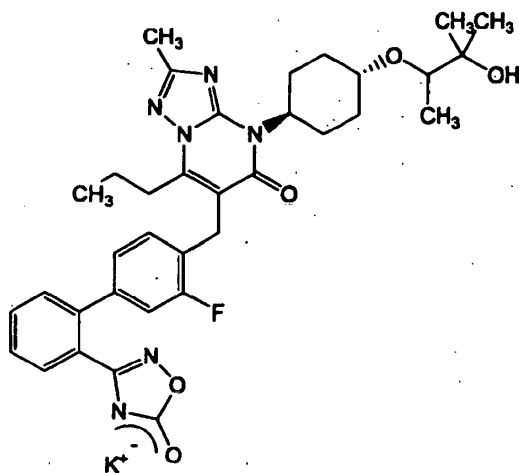


- 5 7-butil-4-[trans-4-(2-hidroxi-1,2-dimetilpropoxi)ciclohexil]-2-metil-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona (0,1 g) se suspendió en alcohol isopropílico (5 ml), se añadió una solución acuosa de hidróxido de potasio 1 N (0,16 ml), y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se solidificó con éter diisopropílico para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,075 g, 70 %).

10 RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,85 (t, J = 7,3 Hz, 3 H) 0,96 - 1,10 (m, 9 H) 1,16 - 1,73 (m, 8 H) 1,96 - 2,15 (m, 2 H) 2,35 (s, 3 H) 2,52 - 2,65 (m, 2 H) 2,85 - 2,96 (m, 2 H) 3,25 (c, J = 6,2 Hz, 1 H) 3,34 - 3,44 (m, 1 H) 3,87 (s, 2 H) 4,06 (s, 1 H) 4,79 - 4,92 (m, 1 H) 7,11 - 7,50 (m, 8 H)

Ejemplo 243

Sal de potasio de 6-[[3-fluoro-2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-4-[trans-4-(2-hidroxi-1,2-dimetilpropoxi)ciclohexil]-2-metil-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

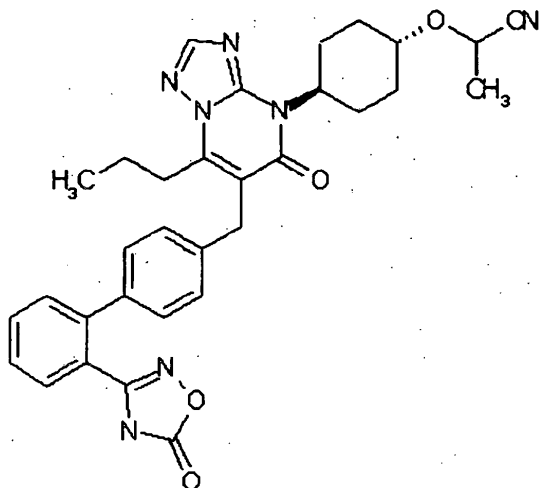


- 15 6-[[3-fluoro-2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-4-[trans-4-(2-hidroxi-1,2-dimetilpropoxi)ciclohexil]-2-metil-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona (0,16 g) se suspendió en alcohol isopropílico (5 ml), se añadió una solución acuosa de hidróxido de potasio 1 N (0,25 ml), y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se solidificó con éter diisopropílico para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,12 g, 69 %).

20 RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,89 - 1,10 (m, 12 H) 1,15 - 1,37 (m, 2 H) 1,50 - 1,72 (m, 4 H) 1,95 - 2,13 (m, 2 H) 2,36 (s, 3 H) 2,52 - 2,65 (m, 2 H) 2,83 - 2,93 (m, 2 H) 3,25 (c, J = 6,2 Hz, 1 H) 3,34 - 3,43 (m, 1 H) 3,87 (s, 2 H) 4,06 (s, 1 H) 4,84 (t, J = 10,3 Hz, 1 H) 6,97 - 7,14 (m, 3 H) 7,28 - 7,54 (m, 4 H)

Ejemplo 244

2-({trans-4-[5-oxo-6-{{2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il}metil}-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclohexil)oxi}propanonitrilo

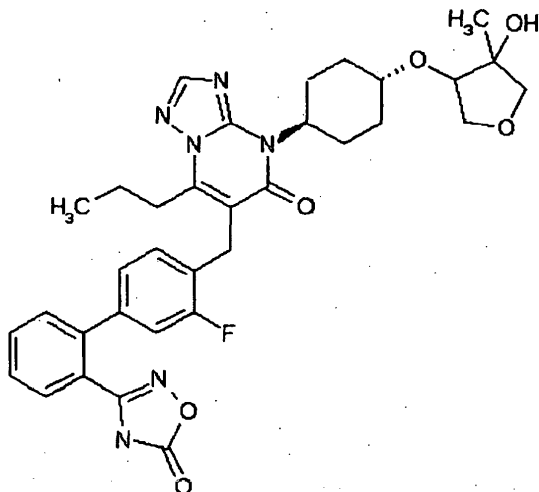


- 5 Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (0,58 g), hidrogenocarbonato de sodio (0,93 g) y dimetilsulfóxido (10 ml) se agitó a 40 °C durante 30 min, se añadió 2-[(trans-4-{6-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclohexil)oxi]propanamida (0,3 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (10 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,11 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,092 ml); y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenosulfato de potasio y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo que se obtuvo se disolvió en tetrahidrofurano (10 ml), piridina (0,18 ml) y anhídrido del ácido trifluoroacético (0,15 ml) se añadieron a 0 °C, y la mezcla se agitó durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como cristales incoloros (0,15 g, 47 %).

20 RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,93 (t, J = 7,3 Hz, 3 H) 1,22 - 1,60 (m, 7 H) 1,67 - 1,79 (m, 2 H) 2,07 - 2,22 (m, 2 H) 2,55 - 2,69 (m, 2 H) 2,88 - 2,99 (m, 2 H) 3,52 - 3,66 (m, 1 H) 3,96 (s, 2 H) 4,71 (c, J = 6,8 Hz, 1 H) 4,85 - 4,99 (m, 1 H) 7,19 - 7,25 (m, 2 H) 7,28 - 7,34 (m, 2 H) 7,47 - 7,58 (m, 2 H) 7,61 - 7,72 (m, 2 H) 8,19 (s, 1 H) 12,38 (s, 1 H)

Ejemplo 245

6-{{3-fluoro-2'-{(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il}metil}-4-{trans-4-[(4-hidroxi-4-metiltetrahidrofuran-3-il)oxi]ciclohexil}-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

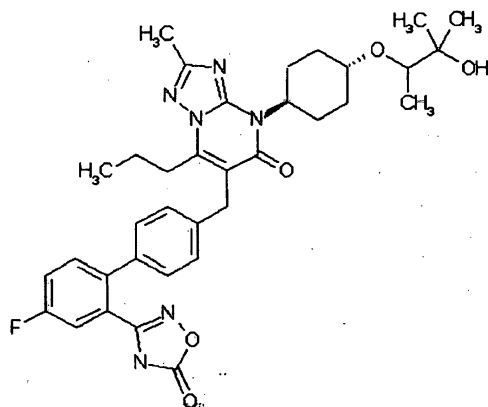


Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (0,13 g), hidrogenocarbonato de sodio (0,22 g) y dimetilsulfóxido (10 ml) se agitó a 40 °C durante 30 min, se añadió 3'-fluoro-4'-[(4-{trans-4-[(4-hidroxi-4-metiltetrahidrofuran-3-il)oxi]ciclohexil}-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo (0,077 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (5 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,025 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,022 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenosulfato de potasio y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como un sólido amorfo incoloro (0,029 g, 34 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,93 (t, J = 7,4 Hz, 3 H) 1,10 - 1,75 (m, 9 H) 2,01 - 2,25 (m, 2 H) 2,52 - 2,67 (m, 2 H) 2,87 - 3,00 (m, 2 H) 3,41 - 3,56 (m, 4 H) 3,71 (t, J = 5,5 Hz, 1 H) 3,89 - 3,98 (m, 3 H) 4,25 (s, 1 H) 4,89 (t, J = 12,1 Hz, 1 H) 6,99 (dd, J = 8,0, 1,9 Hz, 1 H) 7,12 - 7,28 (m, 2 H) 7,51 - 7,74 (m, 4 H) 8,19 (s, 1 H) 12,46 (s a, 1 H)

Ejemplo 246

6-[[4'-fluoro-2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-4-[trans-4-(2-hidroxi-1,2-dimetilpropoxi)ciclohexil]-2-metil-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

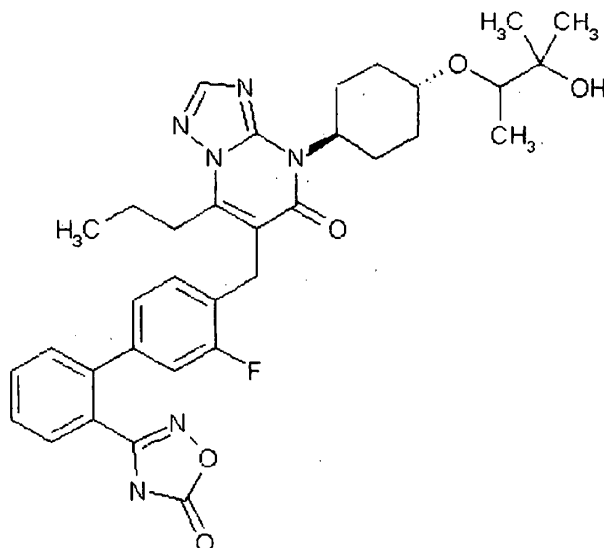


Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (0,43 g), hidrogenocarbonato de sodio (0,69 g) y dimetilsulfóxido (10 ml) se agitó a 40 °C durante 30 min, se añadió 4-fluoro-4'-[(4-{trans-4-(2-hidroxi-1,2-dimetilpropoxi)ciclohexil}-2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo (0,24 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (10 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,079 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,067 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenosulfato de potasio y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como un sólido amorfo incoloro (0,15 g, 56 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,91 (t, J = 7,2 Hz, 3 H) 0,97 - 1,10 (m, 9 H) 1,20 - 1,73 (m, 6 H) 1,97 - 2,17 (m, 2 H) 2,35 (s, 3 H) 2,53 - 2,66 (m, 2 H) 2,83 - 2,93 (m, 2 H) 3,20 - 3,44 (m, 2 H) 3,92 (s, 2 H) 4,05 (s, 1 H) 4,85 (t, J = 11,9 Hz, 1 H) 7,16 - 7,22 (m, 2 H) 7,25 - 7,31 (m, 2 H) 7,51 - 7,62 (m, 3 H) 12,50 (s, 1 H)

Ejemplo 247

(+)-6-[[[3-fluoro-2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-4-[trans-4-(2-hidroxi-1,2-dimetilpropoxi)ciclohexil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona (tiempo de retención: corto)



- 5 Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (7,5 g), hidrogenocarbonato de sodio (12 g) y dimetilsulfóxido (50 ml) se agitó a 40 °C durante 30 min. Se añadió 3'-fluoro-4'-([4-[trans-4-(2-hidroxi-1,2-dimetilpropoxi)ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil)bifenil-2-carbonitrilo (tiempo de retención: corto, 4 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El
- 10 residuo resultante se disolvió en tetrahidrofurano (100 ml). Se añadieron, de manera sucesiva, N,N'-carbonildiimidazol (1,4 g) y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (1,2 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenosulfato de potasio y, a continuación, con salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como un sólido amorfo incoloro (4 g, 91 %, > 99 % de ee).
- 15

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,93 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 0,98 - 1,10 (m, 9 H), 1,22 - 1,38 (m, 2 H), 1,51 - 1,72 (m, 4 H), 2,00 - 2,13 (m, 2 H), 2,52 - 2,65 (m, 2 H), 2,88 - 2,98 (m, 2 H), 3,24 (c, J = 6,2 Hz, 1 H), 3,33 - 3,43 (m, 1 H), 3,94 (s, 2 H), 4,06 (s, 1 H), 4,80 - 4,94 (m, 1 H), 6,99 (dd, J = 7,9, 1,7 Hz, 1 H), 7,12 - 7,28 (m, 2 H), 7,51 - 7,61 (m, 2 H), 7,64 - 7,73 (m, 2 H), 8,19 (s, 1 H), 12,46 (s a, 1 H)

20 análisis de exceso enantiomérico

columna: CHIRALPAK AD-H (CG075) 4,6 mm ID $\times$ 250 mm

fase móvil: CO_2 / MeOH = 600/400 (v/v)

caudal: 2,35 ml/min

temperatura: 35 °C

25 detección: UV a 220 nm

concentración: 0,5 mg/ ml

volumen de inyección: 5 μl

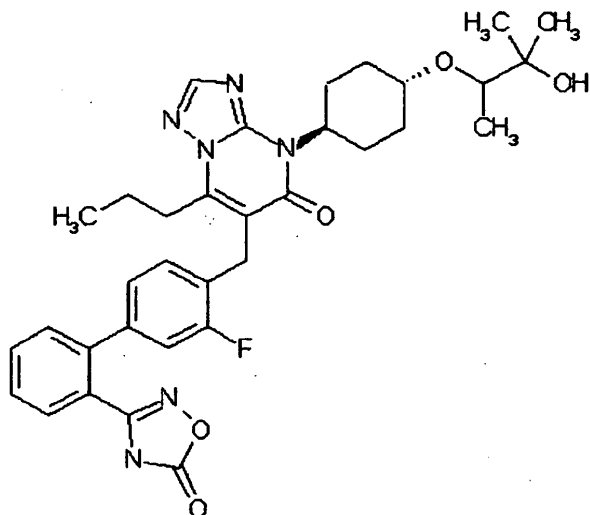
tiempo de retención: 6,59 min

rotación óptica específica $[\alpha]^{25}_D +24.0^\circ$ (c = 0,2045, en metanol)

30

Ejemplo 248

6-[[3-fluoro-2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-4-[trans-4-(2-hidroxi-1,2-dimetilpropoxi)ciclohexil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona (tiempo de retención: largo)



- 5 Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (0,37 g), hidrogenocarbonato de sodio (0,6 g) y dimetilsulfóxido (10 ml) se agitó a 40 °C durante 30 min, se añadió 3'-fluoro-4'-({4-[trans-4-(2-hidroxi-1,2-dimetilpropoxi)ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo (tiempo de retención: largo, 0,2 g) que se obtuvo en el Ejemplo de referencia 202, y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (5 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,069 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,058 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenosulfato de potasio y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como un sólido amorfo incoloro (0,19 g, > 99 % de ee).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,89 - 1,10 (m, 12 H) 1,20 - 1,73 (m, 6 H) 1,94 - 2,14 (m, 2 H) 2,52 - 2,67 (m, 2 H) 2,88 - 2,98 (m, 2 H) 3,24 (c, J = 6,2 Hz, 1 H) 3,33 - 3,43 (m, 1 H) 3,94 (s, 2 H) 4,05 (s, 1 H) 4,80 - 4,95 (m, 1 H) 6,99 (dd, J = 7,9, 1,7 Hz, 1 H) 7,13 - 7,28 (m, 2 H) 7,51 - 7,73 (m, 4 H) 8,19 (s, 1 H) 12,45 (s a, 1 H)

20 análisis de exceso enantiomérico

columna: CHIRALPAK AD-H (CG075) 4,6 mm ID $\times$ 250 mm

fase móvil: CO_2 / MeOH = 600/400 (v/v)

caudal: 2,35 ml/min

temperatura: 35 °C

25 detección: UV a 220 nm

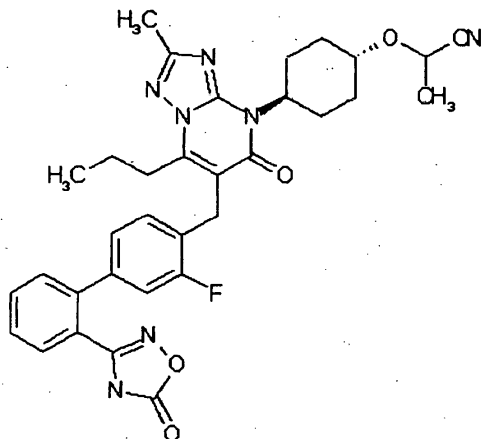
concentración: 0,5 mg/ ml

volumen de inyección: 5 μl

tiempo de retención: 10,01 min

Ejemplo 249

2-({trans-4-[6-{[3-fluoro-2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil}-2-metil-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il]ciclohexil]oxi}propanonitrilo

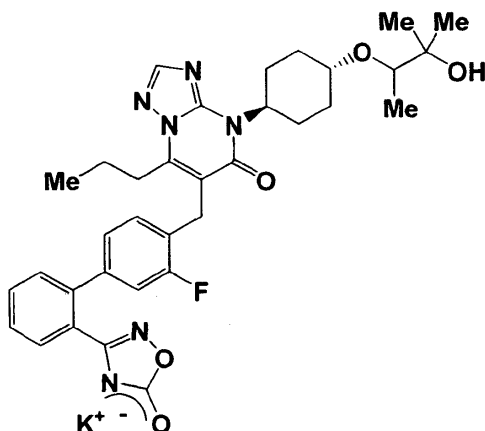


- 5 Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (0,68 g), hidrogenocarbonato de sodio (1,1 g) y dimetilsulfóxido (10 ml) se agitó a 40 °C durante 30 min, se añadió 2-[(trans-4-{6-[(2'-ciano-3-fluorobifenil-4-il)metil]-2-metil-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il]ciclohexil]oxi]propanamida (0,37 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se
- 10 disolvió en tetrahidrofurano (5 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,13 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,11 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenosulfato de potasio y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo que se obtuvo se disolvió en tetrahidrofurano (10 ml), piridina (0,21 ml) y anhídrido del
- 15 ácido trifluoroacético (0,18 ml) se añadieron a 0 °C, y la mezcla se agitó durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como cristales incoloros (0,11 g, 28 %).

- 20 RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,92 (t, J = 7,4 Hz, 3 H) 1,20 - 1,77 (m, 9 H) 2,05 - 2,20 (m, 2 H) 2,37 (s, 3 H) 2,42 - 2,58 (m, 2 H) 2,83 - 2,93 (m, 2 H) 3,50 - 3,63 (m, 1 H) 3,92 (s, 2 H) 4,71 (c, J = 6,6 Hz, 1 H) 4,80 - 4,94 (m, 1 H) 6,98 (dd, J = 8,0, 1,5 Hz, 1 H) 7,11 - 7,27 (m, 2 H) 7,51 - 7,62 (m, 2 H) 7,64 - 7,74 (m, 2 H) 12,45 (s, 1 H)

Ejemplo 250

Sal de potasio de (+)-6-[[3-fluoro-2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-4-[trans-4-(2-hidroxi-1,2-dimetilpropoxi)ciclohexil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona (tiempo de retención: corto)



- 25 A una solución de (+)-6-[[3-fluoro-2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-4-[trans-4-(2-hidroxi-1,2-dimetilpropoxi)ciclohexil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona (tiempo de retención: corto, 4,3 g) en éter dietílico (200 ml) se añadió una solución de 2-etilhexanato de potasio (1,5 g) en acetato de etilo (15 ml) a 40 °C. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se agitó durante 4 h. Los cristales precipitados se recogieron
- 30 por filtración, se lavaron con éter diisopropílico, y se secaron a presión reducida a 140 °C para dar el compuesto del

título (3,1 g, 68 %, > 99 % de ee).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,91 - 1,10 (m, 12 H), 1,17 - 1,40 (m, 2 H), 1,54 - 1,73 (m, 4 H), 1,92 - 2,12 (m, 2 H), 2,47 - 2,64 (m, 2 H), 2,88 - 2,99 (m, 2 H), 3,24 (c, $J = 6,4$ Hz, 1 H), 3,29 - 3,41 (m, 1 H), 3,90 (s, 2 H), 4,05 (s, 1 H), 4,80 - 4,95 (m, 1 H), 6,98 - 7,17 (m, 3 H), 7,29 - 7,53 (m, 4 H), 8,18 (s, 1 H)

5 análisis de exceso enantiomérico

columna: CHIRALPAK AD-H (LA145) 4,6 mm ID $\times$ 250 mmI

fase móvil: CO_2 / MeOH = 650/350 (v/v)

caudal: 2,35 ml/min

presión: 100 bar

10 temperatura: 35 °C

detección: UV a 220 nm

concentración: 0,5 mg/ ml

volumen de inyección: 5 μl

tiempo de retención: 7,3 min

15 rotación óptica específica $[\alpha]^{25}_{\text{D}} +14.2^\circ$ ($c = 1,0055$, en metanol)

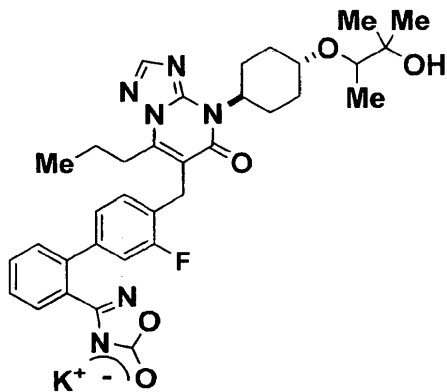
punto de fusión 154 °C

La forma de cristal se caracterizó mediante patrón de difracción de rayos X de polvo usando radiación de rayos X de $\text{CuK}\alpha$, que tiene unos picos seleccionados de una lista que consiste en:

ángulo de difracción: 2θ (°)	distancia interplanar: valor de d (Å)
4,4	20,0658
5,82	15,1728
6,42	13,7561
8,1	10,9063
13,38	6,612
14,38	6,1544
15,34	5,7713
18,78	4,7212
20,2	4,3924

Ejemplo 251

Sal de potasio de 6-[[3-fluoro-2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-4-[trans-4-(2-hidroxi-1,2-dimetilpropoxi)ciclohexil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona (tiempo de retención: largo)



- 5 6-[[3-fluoro-2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-4-[trans-4-(2-hidroxi-1,2-dimetilpropoxi)ciclohexil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona (tiempo de retención: largo, 0,064 g) se suspendió en alcohol isopropílico (3 ml), se añadió una solución acuosa de hidróxido de potasio 1 N (0,1 ml), y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se solidificó con éter diisopropílico para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,052 g, 76 % > 99 % de ee).
- 10 RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,90 - 1,11 (m, 15 H) 1,16 - 1,40 (m, 2 H) 1,53 - 1,74 (m, 4 H) 1,94 - 2,14 (m, 2 H) 2,53 - 2,66 (m, 2 H) 2,88 - 2,99 (m, 2 H) 3,19 - 3,43 (m, 2 H) 3,90 (s, 2 H) 4,05 (s, 1 H) 4,80 - 4,96 (m, 1 H) 6,97 - 7,17 (m, 3 H) 7,28 - 7,53 (m, 4 H) 8,18 (s, 1 H)

análisis de exceso enantiomérico

columna: CHIRALPAK AD-H (CG075) 4,6 mm ID x 250 mm

- 15 fase móvil: CO_2 / MeOH = 650/350 (v/v)

caudal: 2,35 ml/min

temperatura: 35 °C.

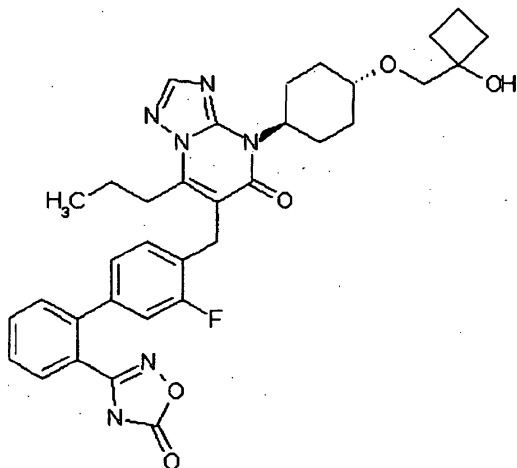
detección: UV a 220 nm

concentración: 0,5 mg/ ml

- 20 volumen de inyección: 5 μl
tiempo de retención: 9,7 min

Ejemplo 252

6-[[3-fluoro-2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-4-{trans-4-[(1-hidroxiciclobutil)metoxi]ciclohexil}-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

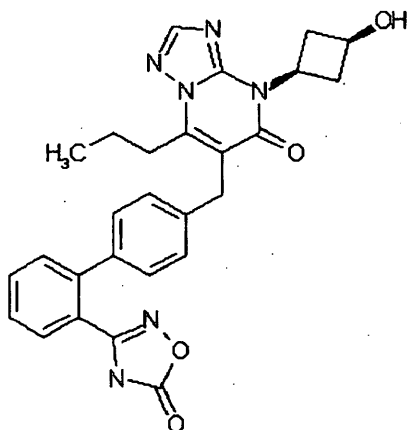


- 5 Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (0,34 g), hidrogenocarbonato de sodio (0,55 g) y dimetilsulfóxido (10 ml) se agitó a 40 °C durante 30 min, se añadió 3'-fluoro-4'-[[4-{trans-4-[(1-hidroxiciclobutil)metoxi]ciclohexil}-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo (0,19 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (10 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,064 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,054 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenosulfato de potasio y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como un sólido amorfo incoloro (0,13 g, 60 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,93 (t, J = 7,4 Hz, 3 H) 1,21 - 1,75 (m, 8 H) 1,79 - 2,04 (m, 4 H) 2,09 - 2,20 (m, 2 H) 2,59 (s a, 2 H) 2,89 - 2,97 (m, 2 H) 3,28 - 3,41 (m, 3 H) 3,94 (s, 2 H) 4,80 - 4,95 (m, 2 H) 6,95 - 7,02 (m, 1 H) 7,12 - 7,28 (m, 2 H) 7,51 - 7,62 (m, 2 H) 7,63 - 7,73 (m, 2 H) 8,19 (s, 1 H) 12,45 (s a, 1 H)

Ejemplo 253

- 20 4-(cis-3-hidroxiciclobutil)-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona



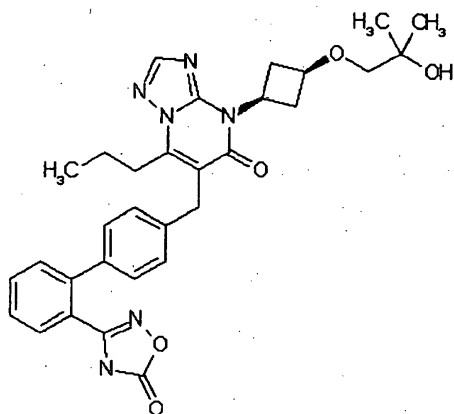
- 25 Una mezcla de 4'-[[4-(cis-3-hidroxiciclobutil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo (0,28 g), trifluorometanosulfonato de terc-butil(dimetil)siilo (0,22 ml), 2,6-lutidina (0,11 ml) y tetrahidrofurano (10 ml) se agitó a 0 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo que se obtuvo por cromatografía en columna sobre gel de sílice se disolvió en dimetilsulfóxido (5 ml), y se añadió a una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (0,66 g), hidrogenocarbonato de sodio (1,1 g) y dimetilsulfóxido (5 ml), que se había agitado por adelantado a 40 °C durante 30 min. La mezcla de

reacción se agitó a 90 °C durante 16 h, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (5 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,13 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,1 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenosulfato de potasio y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (15 ml). Se añadió bromuro de tetrabutilamonio (solución de tetrahidrofurano 1,0 M, 1,6 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se extrajo con ácido clorhídrico 1 N y acetato de etilo, y la capa de acetato de etilo se lavó con salmuera saturada y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como un sólido amorfo incoloro (0,18 g, 58 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,92 (t, J = 7,3 Hz, 3 H) 1,45 - 1,66 (m, 2 H) 2,52 - 2,63 (m, 2 H) 2,88 - 3,03 (m, 4 H) 3,86 - 4,02 (m, 3 H) 4,76 - 4,91 (m, 1 H) 5,23 (c, J = 5,8 Hz, 1 H) 7,20 - 7,34 (m, 4 H) 7,47 - 7,59 (m, 2 H) 7,62 - 7,73 (m, 2 H) 8,21 (s, 1 H) 12,39 (s, 1 H)

Ejemplo 254

4-[cis-3-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)ciclobutil]-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

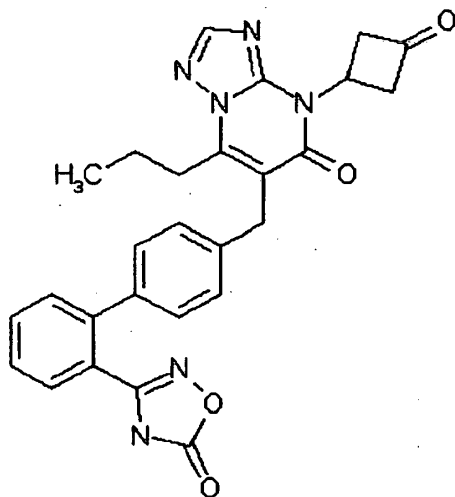


Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (0,31 g), hidrogenocarbonato de sodio (0,51 g) y dimetilsulfóxido (10 ml) se agitó a 40 °C durante 30 min, se añadió 4'-([4-[cis-3-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)ciclobutil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil)bifenil-2-carbonitrilo (0,15 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (10 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,059 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,05 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenosulfato de potasio y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como un sólido amorfo incoloro (0,069 g, 40 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,92 (t, J = 7,3 Hz, 3 H) 1,09 (s, 6 H) 1,47 - 1,63 (m, 2 H) 2,54 - 2,66 (m, 2 H) 2,89 - 3,08 (m, 4 H) 3,11 (s, 2 H) 3,76 - 3,88 (m, 1 H) 3,95 (s, 2 H) 4,31 (s, 1 H) 4,84 - 5,00 (m, 1 H) 7,19 - 7,34 (m, 4 H) 7,47 - 7,58 (m, 2 H) 7,62 - 7,72 (m, 2 H) 8,20 (s, 1 H) 12,38 (s a, 1 H)

Ejemplo 255

4-(3-oxociclobutil)-6-{{2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il}metil}-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

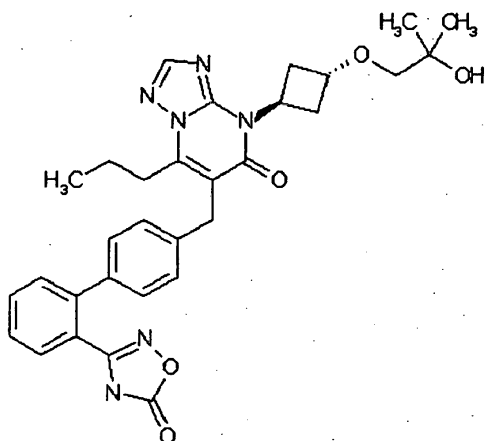


- 5 Una mezcla de 4-(cis-3-hidroxiciclobutil)-6-{{2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il}metil}-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona (0,1 g), reactivo de Dess-Martin (0,13 g) y acetonitrilo (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadieron una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y tiosulfato de sodio a la mezcla de reacción, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro.
- 10 El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo que se obtuvo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como un sólido amorfo incoloro (0,077 g, 78 %).

RMN de ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 0,93 (t, $J = 7,3$ Hz, 3 H) 1,47 - 1,64 (m, 2 H) 2,89 - 3,00 (m, 2 H) 3,42 - 3,55 (m, 2 H) 3,76 - 3,89 (m, 2 H) 3,98 (s, 2 H) 5,74 - 5,88 (m, 1 H) 7,19 - 7,26 (m, 2 H) 7,30 - 7,36 (m, 2 H) 7,47 - 7,58 (m, 2 H) 7,62 - 7,72 (m, 2 H) 8,22 (s, 1 H) 12,38 (s a, 1 H)

15 Ejemplo 256

4-[trans-3-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)ciclobutil]-6-{{2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il}metil}-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona



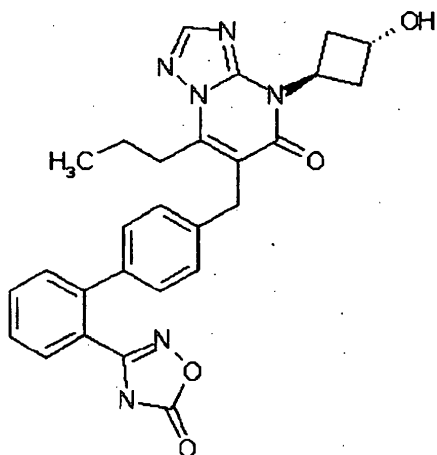
- 20 Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (0,11 g), hidrogenocarbonato de sodio (0,18 g) y dimetilsulfóxido (5 ml) se agitó a 40 °C durante 30 min, se añadió 4'-{{4-[trans-3-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)ciclobutil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil}bifenil-2-carbonitrilo (0,056 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (5 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,021 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,018 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenosulfato de potasio y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a

presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como cristales incoloros (0,03 g, 48 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,92 (t, J = 7,3 Hz, 3 H) 1,11 (s, 6 H) 1,47 - 1,61 (m, 2 H) 2,23 - 2,36 (m, 2 H) 2,90 - 3,00 (m, 2 H) 3,09 (s, 2 H) 3,12 - 3,25 (m, 2 H) 3,95 (s, 2 H) 4,23 - 4,36 (m, 2 H) 5,62 - 5,75 (m, 1 H) 7,18 - 7,26 (m, 2 H) 7,27 - 7,35 (m, 2 H) 7,47 - 7,59 (m, 2 H) 7,62 - 7,72 (m, 2 H) 8,21 (s, 1 H) 12,38 (s, 1 H)

Ejemplo 257

4-(trans-3-hidroxiciclobutil)-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

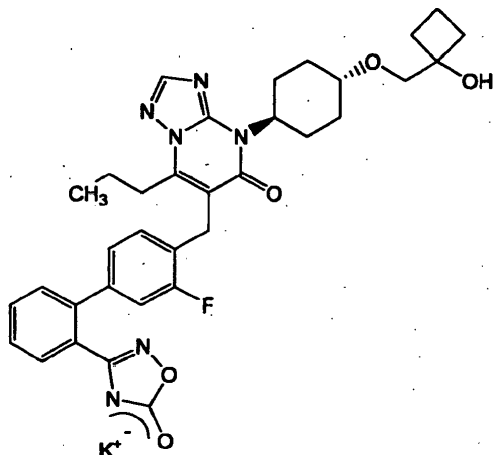


Una mezcla de 4'-[[4-(trans-3-hidroxiciclobutil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo (0,13 g), trifluorometanosulfonato de terc-butil(dimetil)sililo (0,14 ml), 2,6-lutidina (0,069 ml) y tetrahidrofurano (5 ml) se agitó a 0 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo que se obtuvo por cromatografía en columna sobre gel de sílice se disolvió en dimetilsulfóxido (5 ml), y se añadió a una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (0,31 g), hidrogenocarbonato de sodio (0,5 g) y dimetilsulfóxido (5 ml), que se había agitado por adelantado a 40 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 16 h, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (5 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,058 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,049 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenosulfato de potasio y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (5 ml). Se añadió bromuro de tetrabutilamonio (solución de tetrahidrofurano 1,0 M, 0,74 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se extrajo con ácido clorhídrico 1 N y acetato de etilo, y la capa de acetato de etilo se lavó con salmuera saturada y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como un sólido amorfo incoloro (0,06 g, 41 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,92 (t, J = 7,2 Hz, 3 H) 1,46 - 1,62 (m, 2 H) 2,11 - 2,23 (m, 2 H) 2,88 - 2,98 (m, 2 H) 3,15 - 3,29 (m, 2 H) 3,95 (s, 2 H) 4,44 - 4,54 (m, 1 H) 5,11 (d, J = 4,5 Hz, 1 H) 5,69 - 5,84 (m, 1 H) 7,19 - 7,34 (m, 4 H) 7,47 - 7,58 (m, 2 H) 7,61 - 7,72 (m, 2 H) 8,20 (s, 1 H) 12,37 (s, 1 H)

Ejemplo 258

Sal de potasio de 6-[[3-fluoro-2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-4-{trans-4-[(1-hidroxiciclobutil)metoxi]ciclohexil}-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

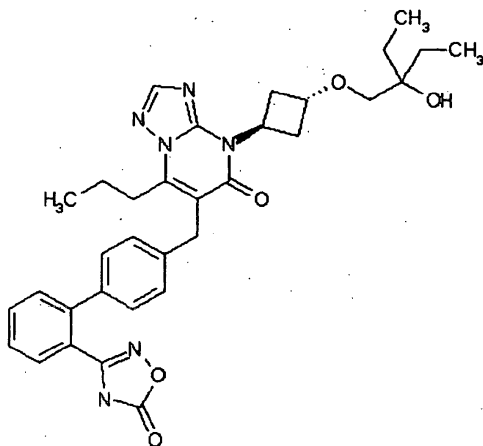


- 5 6-[[3-fluoro-2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-4-{trans-4-[(1-hidroxiciclobutil)metoxi]ciclohexil}-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona (2 g) se suspendió en alcohol isopropílico (30 ml), se añadió una solución acuosa de hidróxido de potasio 4 N (0,78 ml), y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se solidificó con éter diisopropílico para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (2 g, 95 %).

- 10 RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,95 (t, J = 7,35 Hz, 3 H) 1,20 - 1,76 (m, 8 H) 1,80 - 2,18 (m, 6 H) 2,52 - 2,67 (m, 2 H) 2,89 - 2,99 (m, 2 H) 3,29 - 3,42 (m, 3 H) 3,90 (s, 2 H) 4,80 - 4,98 (m, 2 H) 6,98 - 7,17 (m, 3 H) 7,28 - 7,54 (m, 4 H) 8,18 (s, 1 H)

Ejemplo 259

4-[trans-3-(2-etil-2-hidroxibutoxi)ciclobutil]-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona



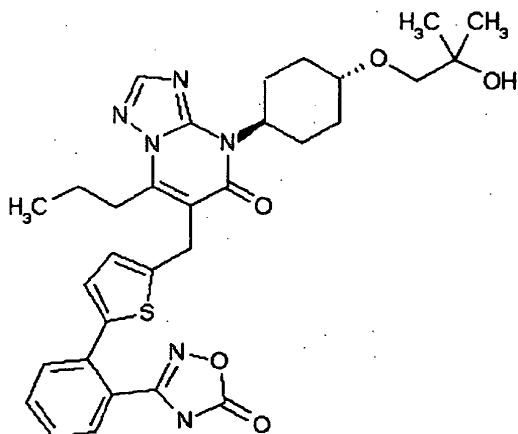
- 15 Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (0,12 g), hidrogenocarbonato de sodio (0,19 g) y dimetilsulfóxido (5 ml) se agitó a 40 °C durante 30 min, se añadió 4'-([4-[trans-3-(2-etil-2-hidroxibutoxi)ciclobutil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil)bifenil-2-carbonitrilo (0,06 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (5 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,022 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,018 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenosulfato de potasio y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como cristales incoloros (0,052 g, 79 %).

- 20 RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,82 (t, J = 7,19 Hz, 6 H) 0,92 (t, J = 7,38 Hz, 3 H) 1,42 (c, J = 7,57 Hz, 4 H) 1,47 - 1,63 (m, 2 H) 2,23 - 2,36 (m, 2 H) 2,89 - 2,98 (m, 2 H) 3,09 - 3,25 (m, 4 H) 3,95 (s, 2 H) 4,01 (s, 1 H) 4,26 (t,

J = 6,82 Hz, 1 H) 5,60 - 5,74 (m, 1 H) 7,19 - 7,25 (m, 2 H) 7,28 - 7,34 (m, 2 H) 7,47 - 7,58 (m, 2 H) 7,62 - 7,72 (m, 2 H) 8,21 (s, 1 H) 12,37 (s a, 1 H)

Ejemplo 260

5 4-[trans-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)ciclohexil]-6-({5-[2-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]tiofen-2-il}metil)-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

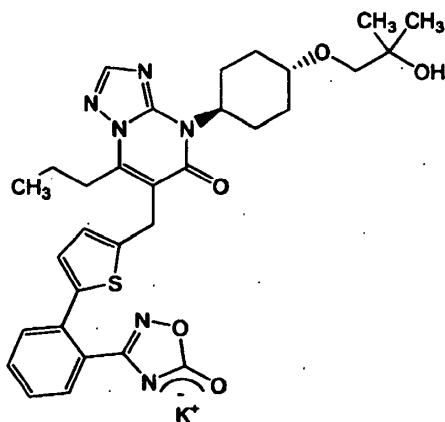


10 Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (0,23 g), hidrogenocarbonato de sodio (0,37) y dimetilsulfóxido (5 ml) se agitó a 40 °C durante 30 min, se añadió 2-[5-({4-[trans-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)tiofen-2-il]benzonitrilo (0,12 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (5 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,043 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,036 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenosulfato de potasio y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como un sólido amorfo incoloro (0,05 g, 38 %).

20 RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,98 (t, J = 7,3 Hz, 3 H) 1,07 (6 H, s) 1,21 - 1,38 (m, 2 H) 1,57 - 1,74 (m, 4 H) 2,05 - 2,16 (m, 2 H) 2,51 - 2,63 (m, 2 H) 2,93 - 3,03 (m, 2 H) 3,20 (s, 2 H) 3,26 - 3,32 (m, 1 H) 4,08 (s, 2 H) 4,26 (s, 1 H) 4,83 - 4,99 (m, 1 H) 6,93 - 6,99 (m, 2 H) 7,45 - 7,54 (m, 1 H) 7,57 - 7,67 (m, 3 H) 8,20 (s, 1 H) 12,52 (s, 1 H)

Ejemplo 261

Sal de potasio de 4-[trans-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)ciclohexil]-6-({5-[2-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]tiofen-2-il}metil)-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona



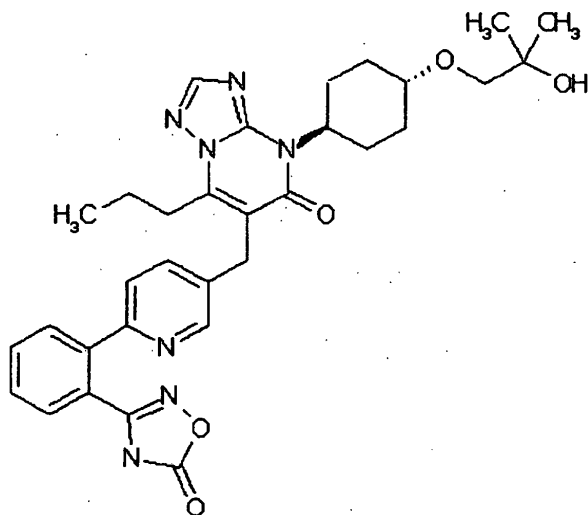
25 4-[trans-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)ciclohexil]-6-({5-[2-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]tiofen-2-il}metil)-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona (0,075 g) se suspendió en alcohol isopropílico (3 ml), se añadió una solución acuosa de hidróxido de potasio 1 N (0,12 ml), y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se solidificó con éter diisopropílico para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,06 g, 75 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,99 (t, J = 7,3 Hz, 3 H) 1,07 (s, 6 H) 1,20 - 1,38 (m, 2 H) 1,59 - 1,74 (m, 4 H)

2,05 - 2,16 (m, 2 H) 2,52 - 2,66 (m, 2 H) 2,94 - 3,02 (m, 2 H) 3,20 (s, 2 H) 3,25 - 3,31 (m, 1 H) 4,02 (s, 2 H) 4,24 (s, a., 1 H) 4,90 (t, J = 12,2 Hz, 1 H) 6,79 - 6,83 (m, 1 H) 6,91 - 6,95 (m, 1 H) 7,25 - 7,44 (m, 4 H) 8,17 (s, 1 H)

Ejemplo 262

5 4-[trans-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)ciclohexil]-6-({6-[2-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]piridin-3-il}metil)-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

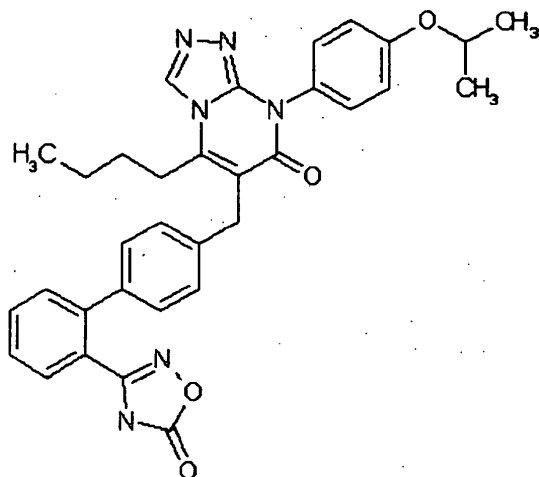


10 ({trans-4-[6-{{6-[2-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]piridin-3-il}metil}-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il]ciclohexil}oxi)acetato de etilo (0,06 g) se disolvió en tetrahidrofurano (5 ml), y se añadió a temperatura ambiente bromuro de metilmagnesio (solución de tetrahidrofurano 1,0 M, 0,32 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h, se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo obtenida se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo que se obtuvo se disolvió en dimetilsulfóxido (5 ml), y la mezcla se añadió a una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (0,11 g), hidrogenocarbonato de sodio (0,18 g) y dimetilsulfóxido (5 ml), que se había agitado por adelantado a 40 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 16 h, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice y se disolvió en tetrahidrofurano (5 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,021 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,018 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenosulfato de potasio y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,011 g, 17 %).

25 RMN de ^1H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,09 (t, J = 7,3 Hz, 3 H) 1,20 (s, 6 H) 1,37 - 1,53 (m, 2 H) 1,70 - 1,84 (m, 4 H) 2,14 - 2,25 (m, 2 H) 2,61 - 2,77 (m, 2 H) 3,02 - 3,11 (m, 2 H) 3,30 (s, 2 H) 3,38 - 3,51 (m, 1 H) 4,03 (s, 2 H) 4,98 - 5,13 (m, 1 H) 7,37 - 7,61 (m, 4 H) 7,71 - 7,81 (m, 2 H) 7,93 (s, 1 H) 8,49 (d, 1 H)

Ejemplo 263

5-butil-8-[4-(1-metiletoxi)fenil]-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirimidin-7(8H)-ona

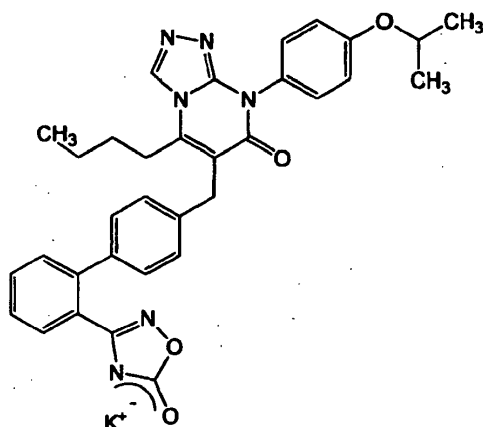


- 5 Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (0,66 g), hidrogenocarbonato de sodio (1,1 g) y dimetilsulfóxido (15 ml) se agitó a 40 °C durante 30 min, se añadió 4'-[[5-butil-8-[4-(1-metiletoxifenil)-7-oxo-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo (0,33 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (10 ml).
- 10 Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,12 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,1 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenosulfato de potasio y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como un sólido amorfo incoloro
- 15 (0,16 g, 43 %).

RMN de ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 0,81 - 0,91 (m, 3 H) 1,31 (d, $J = 6,0$ Hz, 6 H) 1,36 - 1,52 (m, 4 H) 2,95 (t, $J = 6,2$ Hz, 2 H) 3,95 (s, 2 H) 4,60 - 4,74 (m, 1 H) 6,98 - 7,08 (m, 2 H) 7,19 - 7,26 (m, 2 H) 7,30 - 7,39 (m, 4 H) 7,45 - 7,59 (m, 2 H) 7,63 - 7,72 (m, 2 H) 9,05 (s, 1 H) 12,41 (s, 1 H)

Ejemplo 264

- 20 Sal de potasio de 5-butil-8-[4-(1-metiletoxi)fenil]-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirimidin-7(8H)-ona



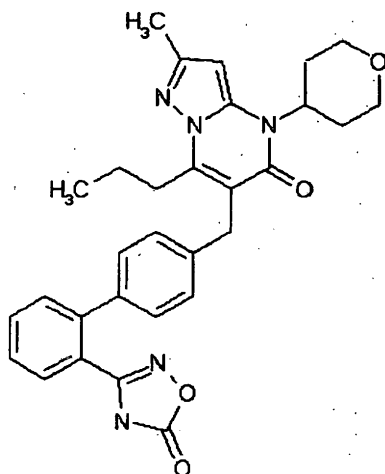
- 25 5-butil-8-[4-(1-metiletoxi)fenil]-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirimidin-7(8H)-ona (0,19 g) se suspendió en alcohol isopropílico (10 ml), se añadió una solución de hidróxido de potasio 2 N (0,13 ml), y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se solidificó con éter diisopropílico para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,12 g, 75 %).

RMN de ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 0,87 (t, $J = 6,8$ Hz, 3 H) 1,31 (d, $J = 5,7$ Hz, 6 H) 1,37 - 1,55 (m, 4 H) 2,91 - 3,02

(m, 2 H) 3,90 (s, 2 H) 4,59 - 4,75 (m, 1 H) 7,03 (d, J = 8,7 Hz, 2 H) 7,16 - 7,50 (m, 10 H) 9,02 (s, 1 H)

Ejemplo 265

2-metil-6-{{[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil}-7-propil-4-(tetrahydro-2H-piran-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona



5

Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (0,33 g), hidrogenocarbonato de sodio (0,54 g) y dimetilsulfóxido (10 ml) se agitó a 40 °C durante 30 min, se añadió 4'-[[2-metil-5-oxo-7-propil-4-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo (0,15 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (10 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,062 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,053 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenosulfato de potasio y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como cristales incoloros (0,079 g, 47 %).

10

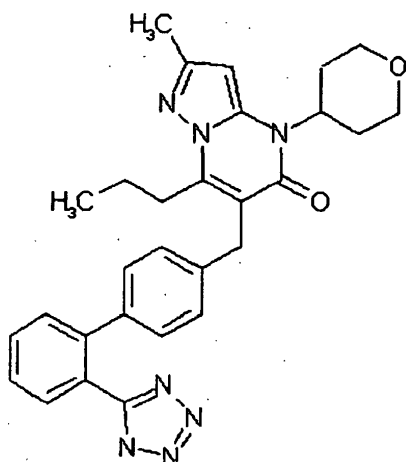
15

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,92 (t, J = 7,3 Hz, 3 H) 1,42 - 1,65 (m, 4 H) 2,27 (s, 3 H) 2,51 - 2,62 (m, 2 H) 2,83 - 2,95 (m, 2 H) 3,39 - 3,54 (m, 2 H) 3,86 - 4,04 (m, 4 H) 4,76 - 4,94 (m, 1 H) 6,20 (s, 1 H) 7,17 - 7,32 (m, 4 H) 7,53 (dd, J = 16,0, 7,7 Hz, 2 H) 7,60 - 7,72 (m, 2 H) 12,36 (s, 1 H)

20

Ejemplo 266

2-metil-7-propil-4-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-6-{{[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-il]metil}pirazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona



25

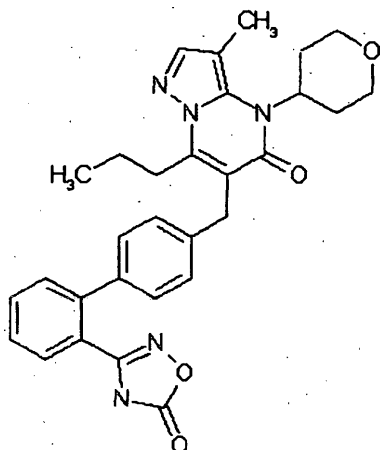
Una mezcla de 4'-[[2-metil-5-oxo-7-propil-4-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo (0,1 g), óxido de dibutilestaño (0,011 g), azidotrimetilsilano (0,74 g) y tolueno (10 ml) se agitó a 110 °C durante 48 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a

presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como cristales incoloros (0,035 g, 31 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,89 (t, $J = 7,2$ Hz, 3 H) 1,41 - 1,63 (m, 4 H) 2,27 (s, 3 H) 2,50 - 2,63 (m, 2 H) 2,80 - 2,90 (m, 2 H) 3,46 (t, $J = 11,0$ Hz, 2 H) 3,86 (s, 2 H) 3,97 (dd, $J = 10,6, 3,0$ Hz, 2 H) 4,75 - 4,92 (m, 1 H) 6,20 (s, 1 H) 6,98 (d, $J = 8,0$ Hz, 2 H) 7,15 (d, $J = 8,3$ Hz, 2 H) 7,48 - 7,70 (m, 4 H) 16,20 (s a, 1 H)

Ejemplo 267

3-metil-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil-4-(tetrahydro-2H-piran-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

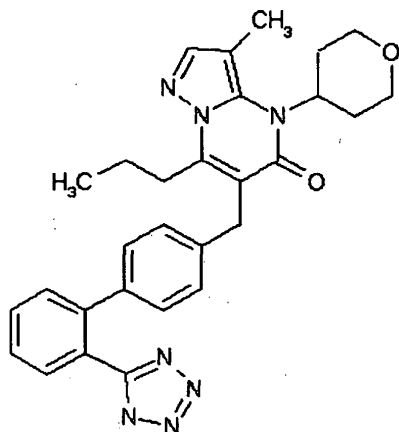


Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (0,67 g), hidrogenocarbonato de sodio (1,1 g) y dimetilsulfóxido (10 ml) se agitó a 40 °C durante 30 min, se añadió 4'-[[3-metil-5-oxo-7-propil-4-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo (0,3 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (10 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,13 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,11 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenosulfato de potasio y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como un sólido amorfo incoloro (0,2 g, 58 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0 - 90 (t, $J = 7,3$ Hz, 3 H) 1,39 - 1,54 (m, 2 H) 1,66 - 1,75 (m, 2 H) 2,32 (s, 3 H) 2,71 - 2,96 (m, 4 H) 3,29 - 3,45 (m, 2 H) 3,87 - 4,01 (m, 4 H) 4,39 - 4,54 (m, 1 H) 7,19 - 7,31 (m, 4 H) 7,47 - 7,58 (m, 2 H) 7,61 - 7,73 (m, 3 H) 12,35 (s a, 1 H)

Ejemplo 268

3-metil-7-propil-4-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-6-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-il]metil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona



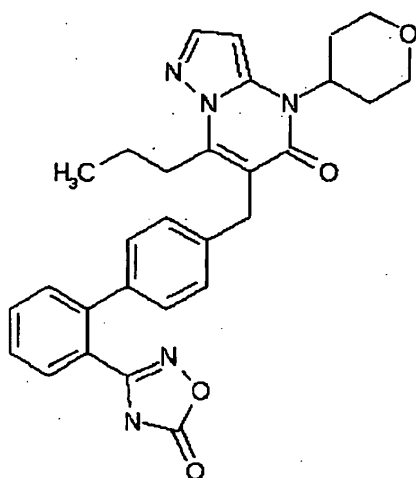
Una mezcla de 4'-[[3-metil-5-oxo-7-propil-4-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-

il]metil}bifenil-2-carbonitrilo (0,33 g), óxido de dibutilestaño (0,088 g), azidotrimetilsilano (3,5 g) y tolueno (30 ml) se agitó a 110 °C durante 48 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como cristales incoloros (0,15 g, 41 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,89 (t, J = 7,3 Hz, 3 H) 1,35 - 1,53 (m, 2 H) 1,64 - 1,76 (m, 2 H) 2,31 (s, 3 H) 2,69 - 2,91 (m, 4 H) 3,39 (t, J = 11,4 Hz, 2 H) 3,85 (s, 2 H) 3,97 (dd, J = 11,1, 4,0 Hz, 2 H) 4,45 (t, J = 11,7 Hz, 1 H) 6,99 (d, J = 8,3 Hz, 2 H) 7,15 (d, J = 8,1 Hz, 2 H) 7,48 - 7,58 (m, 2 H) 7,60 - 7,70 (m, 3 H)

Ejemplo 269

- 10 6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil-4-(tetrahydro-2H-piran-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

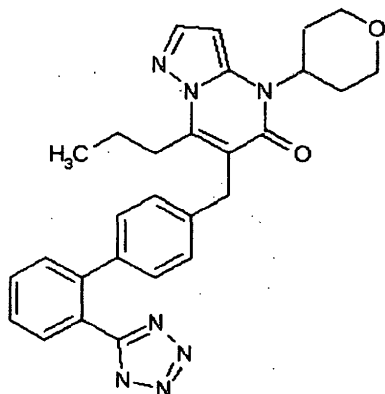


Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (0,69 g), hidrogenocarbonato de sodio (1,1 g) y dimetilsulfóxido (10 ml) se agitó a 40 °C durante 30 min, se añadió 4'-[[5-oxo-7-propil-4-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo (0,3 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahydrofurano (10 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,13 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,11 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenosulfato de potasio y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como cristales incoloros (0,18 g, 52 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0 - 92 (t, J = 7,2 Hz, 3 H) 1,43 - 1,67 (m, 4 H) 2,52 - 2,66 (m, 2 H) 2,89 - 3,02 (m, 2 H) 3,48 (t, J = 11,2 Hz, 2 H) 3,92 - 4,03 (m, 4 H) 4,88 (t, J = 11,4 Hz, 1 H) 6,38 (d, J = 1,9 Hz, 1 H) 7,19 - 7,25 (m, 2 H) 7,27 - 7,33 (m, 2 H) 7,53 (dd, J = 16,1, 7,8 Hz, 2 H) 7,63 - 7,72 (m, 2 H) 7,84 (d, J = 2,3 Hz, 1 H) 12,36 (s, 1 H)

Ejemplo 270

7-propil-4-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-6-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-il]metil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

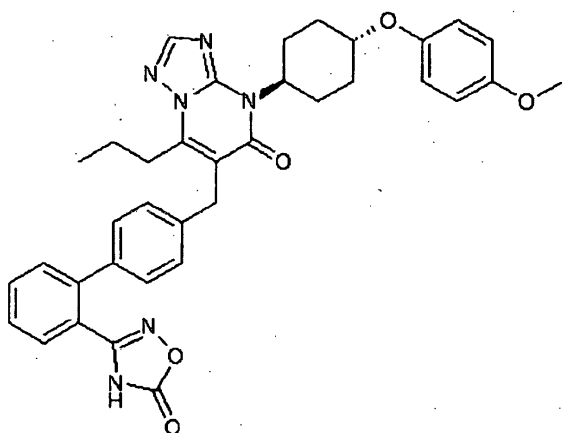


Una mezcla de 4'-[[5-oxo-7-propil-4-(tetrahidro-2H-piran-9-il)-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo (0,33 g), óxido de dibutilestaño (0,083 g), azidotrimetilsilano (2,3 g) y tolueno (20 ml) se agitó a 110 °C durante 48 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como un sólido amorfo incoloro (0,15 g, 46 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,91 (t, J = 7,4 Hz, 3 H) 1,41 - 1,65 (m, 4 H) 2,52 - 2,63 (m, 2 H) 2,87 - 2,97 (m, 2 H) 3,47 (t, J = 11,2 Hz, 2 H) 3,89 (s, 2 H) 3,94 - 4,02 (m, 2 H) 4,86 (t, J = 12,1 Hz, 1 H) 6,37 (d, J = 2,3 Hz, 1 H) 6,99 (d, J = 8,3 Hz, 2 H) 7,17 (d, J = 8,0 Hz, 2 H) 7,53 (dd, J = 13,1, 7,0 Hz, 2 H) 7,59 - 7,70 (m, 2 H) 7,83 (d, J = 1,9 Hz, 1 H)

Ejemplo 271

4-[trans-4-(4-metoxifenoxi)ciclohexil]-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

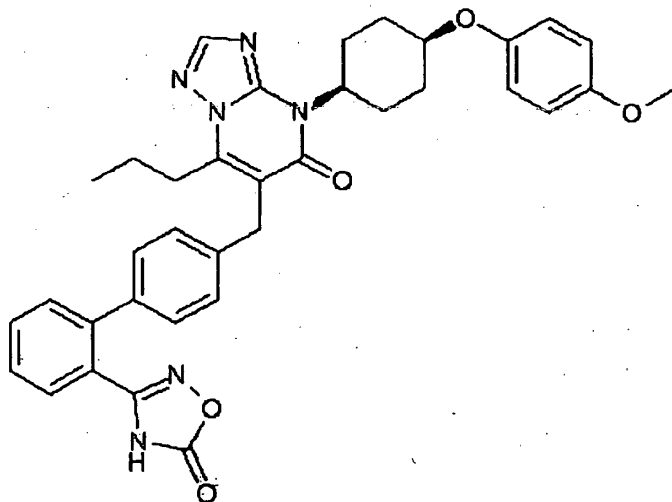


A una solución de 4'-[[4-(cis-4-hidroxiciclohexil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,9]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo (0,46 g), 4-metoxifenol (0,27 g) y trifenilfosfina (0,28 g) en tetrahidrofurano (1,0 ml) se añadió gota a gota una solución de azodicarboxilato de diisopropilo (0,58 ml, solución de tolueno 1,9 M) en tetrahidrofurano (1,5 ml) a 0 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se añadió a ácido clorhídrico 1 M, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. Una solución del residuo que se obtuvo por purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice en dimetilsulfóxido (2 ml) se añadió a una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (1,0 g), hidrogenocarbonato de sodio (1,7 g), y dimetilsulfóxido (3 ml), que se había agitado a 40 °C durante 30 min por adelantado, y la mezcla se agitó a 90 °C durante 15 h. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (5 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,19 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,18 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 40 min. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se acidificó con ácido clorhídrico 1 M y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,24 g, 39 %).

RMN de ^1H (300 MHz, CLOROFORMO- d) δ 1,10 (t, J = 7,35 Hz, 3 H) 1,51 - 1,90 (m, 6 H) 2,19 - 2,35 (m, 2 H) 2,66 - 2,85 (m, 2 H) 2,98 - 3,14 (m, 2 H) 3,77 (s, 3 H) 3,99 (s, 2 H) 4,16 - 4,31 (m, 1 H) 4,98 - 5,18 (m, 1 H) 6,73 - 6,94 (m, 4 H) 7,23 - 7,31 (m, 2 H) 7,32 - 7,44 (m, 3 H) 7,45 - 7,54 (m, 1 H) 7,56 - 7,66 (m, 1 H) 7,80 - 7,90 (m, 1 H) 7,93 (s, 1 H)

Ejemplo 272

4-[cis-4-(4-metoxifenoxi)ciclohexil]-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

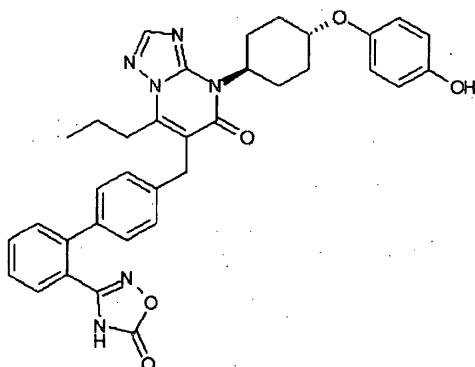


- 5 A una solución de 4'-[[4-(trans-4-hidroxyciclohexil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo (0,46 g), 4-metoxifenol (0,27 g) y trifenilfosfina (0,28 g) en tetrahidrofurano (1,0 ml) se añadió gota a gota una solución de azodicarboxilato de diisopropilo (0,58 ml, solución de tolueno 1,9 M) en tetrahidrofurano (1,5 ml) a 0 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5,5 h. La mezcla de reacción se añadió a ácido clorhídrico 1 M, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. Una solución del residuo que se obtuvo por purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice en dimetilsulfóxido (2 ml) se añadió a una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (1,0 g), hidrogenocarbonato de sodio (1,7 g), y dimetilsulfóxido (3 ml), que se había agitado a 40 °C durante 30 min por adelantado, y la mezcla se agitó a 90 °C durante 15 h. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (5 ml). Se añadieron N,N'-carbonyldiimidazol (0,19 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,18 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 40 min. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se acidificó con ácido clorhídrico 1 M y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,25 g, 39 %).

RMN de ^1H (300 MHz, CLOROFORMO- d) δ 1,10 (t, J = 7,35 Hz, 3 H) 1,51 - 1,87 (m, 6 H) 2,12 - 2,28 (m, 2 H) 2,99 - 3,19 (m, 4 H) 3,77 (s, 3 H) 4,01 (s, 2 H) 4,41 - 4,52 (m, 1 H) 4,99 - 5,17 (m, 1 H) 6,77 - 6,88 (m, 2 H) 6,93 - 7,04 (m, 2 H) 7,23 - 7,31 (m, 2 H) 7,32 - 7,44 (m, 3 H) 7,45 - 7,54 (m, 1 H) 7,56 - 7,65 (m, 1 H) 7,87 (dd, J = 7,72, 1,13 Hz, 1 H) 7,97 (s, 1 H)

Ejemplo 273

4-[trans-4-(4-hidroxifenoxi)ciclohexil]-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona



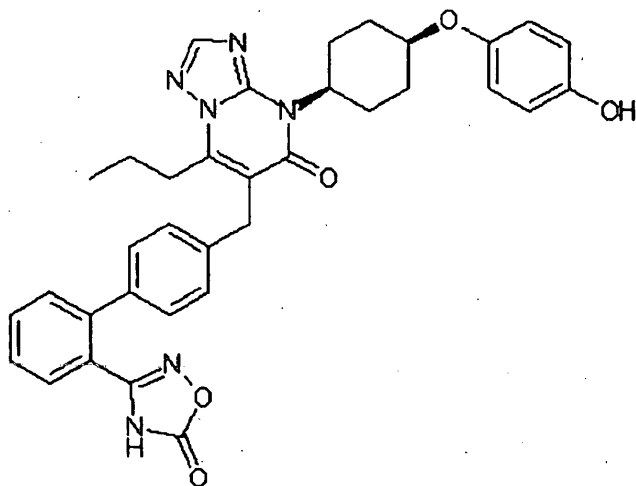
- 30 Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (0,34 g), hidrogenocarbonato de sodio (0,55 g) y dimetilsulfóxido (3 ml) se

agitó a 40 °C durante 30 min, se añadió 4'-({4-[trans-4-(4-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}fenoxi)ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo (0,22 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 23 h. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (2 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,11 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,10 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se acidificó con ácido clorhídrico 1 M y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,028 g, 14 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,93 (t, J = 7,19 Hz, 3 H) 1,38 - 1,85 (m, 6 H) 2,12 - 2,26 (m, 2 H) 2,58 - 2,81 (m, 2 H) 2,85 - 3,03 (m, 2 H) 3,97 (s, 2 H) 4,07 - 4,22 (m, 1 H) 4,87 - 5,10 (m, 1 H) 6,67 (d, J = 8,71 Hz, 2 H) 6,80 (d, J = 9,09 Hz, 2 H) 7,19 - 7,26 (m, 2 H) 7,28 - 7,36 (m, 2 H) 7,46 - 7,59 (m, 2 H) 7,61 - 7,77 (m, 2 H) 8,20 (s, 1 H) 8,92 (s, 1 H) 12,38 (s a, 1 H)

Ejemplo 274

4-[cis-4-(4-hidroxifenoxi)ciclohexil]-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

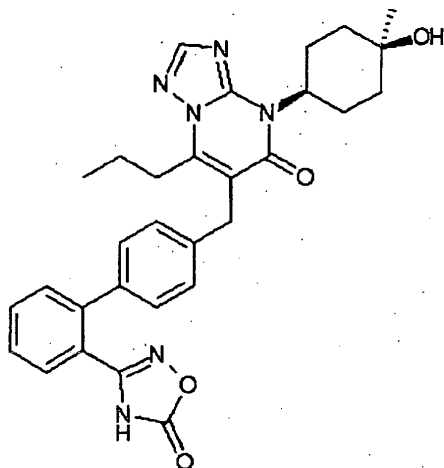


Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (0,49 g), hidrogenocarbonato de sodio (0,79 g) y dimetilsulfóxido (3 ml) se agitó a 40 °C durante 30 min, se añadió 4'-({4-[cis-4-(4-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}fenoxi)ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo (0,31 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 23 h. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (3 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,16 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,15 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se acidificó con ácido clorhídrico 1 M y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,028 g, 9,8 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,94 (t, J = 7,19 Hz, 3 H) 1,38 - 1,72 (m, 6 H) 2,00 - 2,08 (m, 2 H) 2,83 - 3,05 (m, 4 H) 3,99 (s, 2 H) 4,37 - 4,48 (m, 1 H) 4,92 - 5,12 (m, 1 H) 6,71 (d, J = 8,71 Hz, 2 H) 6,87 (d, J = 8,71 Hz, 2 H) 7,21 - 7,28 (m, 2 H) 7,28 - 7,39 (m, 2 H) 7,46 - 7,60 (m, 2 H) 7,61 - 7,74 (m, 2 H) 8,24 (s, 1 H) 8,96 (s a, 1 H) 12,39 (s a, 1 H)

Ejemplo 275

4-(cis-4-hidroxi-4-metilciclohexil)-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

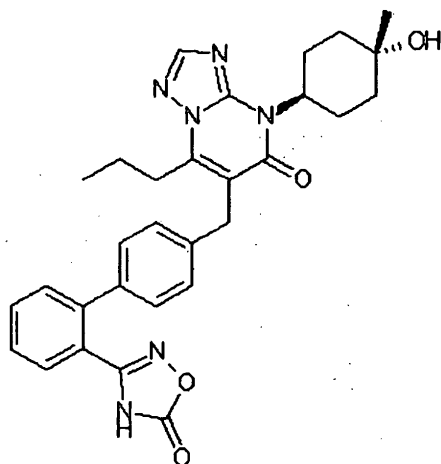


- 5 Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (0,89 g), hidrogenocarbonato de sodio (1,4 g) y dimetilsulfóxido (3,5 ml) se agitó a 40 °C durante 30 min, se añadió 4'-[[4-(cis-4-hidroxi-4-metilciclohexil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo (0,41 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (2 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,13 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,12 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se acidificó con ácido clorhídrico 1 M y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,14 g, 32 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,93 (t, J = 7,19 Hz, 3 H) 1,15 (s, 3 H) 1,31 - 1,76 (m, 8 H) 2,80 - 3,07 (m, 4 H) 3,96 (s, 2 H) 4,09 (s, 1 H) 4,78 - 4,96 (m, 1 H) 7,19 - 7,26 (m, 2 H) 7,28 - 7,36 (m, 2 H) 7,46 - 7,60 (m, 2 H) 7,62 - 7,74 (m, 2 H) 8,18 (s, 1 H) 12,39 (s a, 1 H)

Ejemplo 276

- 20 4-(trans-4-hidroxi-4-metilciclohexil)-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona



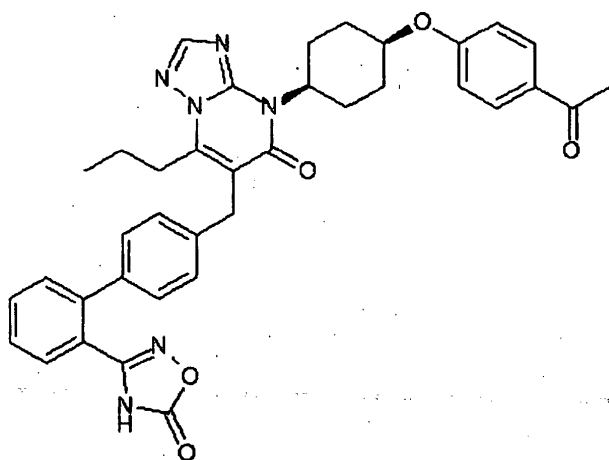
- 25 Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (0,76 g), hidrogenocarbonato de sodio (1,2 g) y dimetilsulfóxido (3,5 ml) se agitó a 40 °C durante 30 min, se añadió 4'-[[4-(trans-4-hidroxi-4-metilciclohexil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo (0,35 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a

presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (2 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,11 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,10 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se acidificó con ácido clorhídrico 1 M y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice y se recrystalizó (acetato de etilo - hexano) para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,14 g, 37 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,92 (t, J = 7,25 Hz, 3 H) 1,28 (s, 3 H) 1,41 - 1,74 (m, 8 H) 2,53 - 2,76 (m, 2 H) 2,82 - 3,02 (m, 2 H) 3,96 (s, 2 H) 4,44 (s, 1 H) 4,79 - 5,01 (m, 1 H) 7,18 - 7,25 (m, 2 H) 7,27 - 7,35 (m, 2 H) 7,45 - 7,59 (m, 2 H) 7,61 - 7,73 (m, 2 H) 8,20 (s, 1 H) 12,37 (s, 1 H)

Ejemplo 277

4-[cis-4-(4-acetilfenoxi)ciclohexil]-6-([2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil)-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

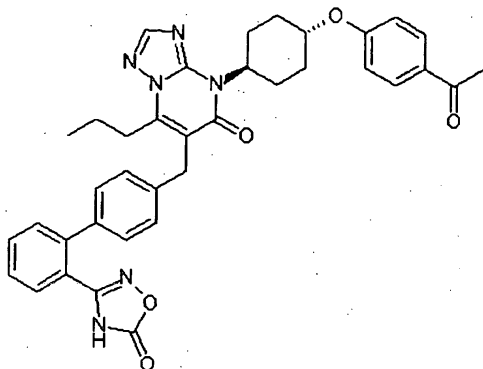


Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (0,88 g), hidrogenocarbonato de sodio (1,4 g) y dimetilsulfóxido (3 ml) se agitó a 40 °C durante 30 min, se añadió 4'-([4-[cis-4-(4-acetilfenoxi)ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil)bifenil-2-carbonitrilo (0,50 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 40 h. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (4 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,16 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,15 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 50 h. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se acidificó con ácido clorhídrico 1 M y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se calentó a reflujo en etanol (10 ml) - ácido sulfúrico al 20 % (5 ml) durante 16 h. El disolvente se evaporó a presión reducida, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,097 g, 17 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,93 (t, J = 7,38 Hz, 3 H) 1,46 - 1,62 (m, 4 H) 1,66 - 1,85 (m, 2 H) 2,01 - 2,18 (m, 2 H) 2,46 - 2,56 (m, 3 H) 2,78 - 3,01 (m, 4 H) 3,97 (s, 2 H) 4,72 - 4,88 (m, 1 H) 4,93 - 5,12 (m, 1 H) 7,12 (d, J = 8,71 Hz, 2 H) 7,19 - 7,25 (m, 2 H) 7,27 - 7,36 (m, 2 H) 7,46 - 7,58 (m, 2 H) 7,60 - 7,73 (m, 2 H) 7,94 (d, J = 8,71 Hz, 2 H) 8,23 (s, 1 H) 12,37 (s, 1 H)

Ejemplo 278

4-[trans-4-(4-acetilfenoxi)ciclohexil]-6-{{2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il}metil}-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

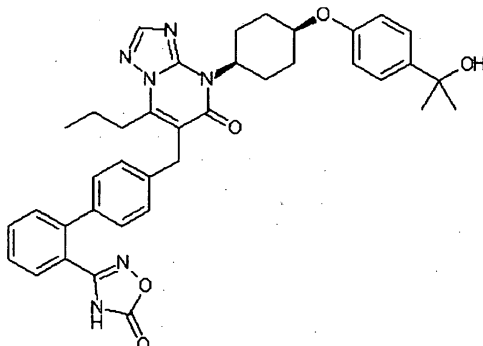


- 5 Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (0,17 g), hidrogenocarbonato de sodio (0,28 g) y dimetilsulfóxido (2 ml) se agitó a 40 °C durante 30 min, se añadió 4'-([4-[trans-4-(4-acetilfenoxi)ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo (0,10 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 18 h. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (1 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,034 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,032 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,034 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,032 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se acidificó con ácido clorhídrico 1 M y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se calentó a reflujo en etanol (4 ml) - ácido sulfúrico al 20 % (2 ml) durante 5 h. El disolvente se evaporó a presión reducida, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice y se recristalizó (acetato de etilo - hexano) para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,027 g, 24 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,94 (t, J = 7,38 Hz, 3 H) 1,47 - 1,66 (m, 4 H) 1,70 - 1,85 (m, 2 H) 2,15 - 2,32 (m, 2 H) 2,44 - 2,54 (m, 3 H) 2,67 - 2,85 (m, 2 H) 2,89 - 3,01 (m, 2 H) 3,97 (s, 2 H) 4,45 - 4,62 (m, 1 H) 4,90 - 5,08 (m, 1 H) 7,10 (d, J = 8,71 Hz, 2 H) 7,19 - 7,26 (m, 2 H) 7,28 - 7,35 (m, 2 H) 7,46 - 7,58 (m, 2 H) 7,62 - 7,72 (m, 2 H) 7,90 (d, J = 8,71 Hz, 2 H) 8,21 (s, 1 H) 12,39 (s, 1 H)

Ejemplo 279

4-{cis-4-[4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenoxi]ciclohexil}-6-{{2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il}metil}-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona



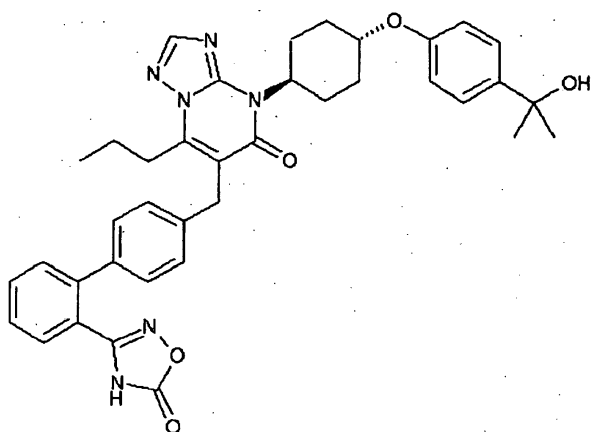
- 30 Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (0,36 g), hidrogenocarbonato de sodio (0,58 g) y dimetilsulfóxido (3 ml) se agitó a 40 °C durante 30 min, se añadió 4'-([4-{cis-4-[4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenoxi]ciclohexil}-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo (0,21 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (1 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,060 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,055 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante

1,5 h. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se acidificó con ácido clorhídrico 1 M y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,10 g, 46 %).

- 5 RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,93 (t, J = 7,19 Hz, 3 H) 1,40 (s, 6 H) 1,45 - 1,82 (m, 6 H) 1,99 - 2,15 (m, 2 H) 2,80 - 3,05 (m, 4 H) 3,97 (s, 2 H) 4,54 - 4,65 (m, 1 H) 4,88 (s, 1 H) 4,93 - 5,09 (m, 1 H) 6,94 (d, J = 8,71 Hz, 2 H) 7,19 - 7,26 (m, 2 H) 7,28 - 7,42 (m, 4 H) 7,47 - 7,58 (m, 2 H) 7,62 - 7,73 (m, 2 H) 8,23 (s, 1 H) 12,38 (s, 1 H)

Ejemplo 280

- 10 4-{trans-4-[4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenoxi]ciclohexil}-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

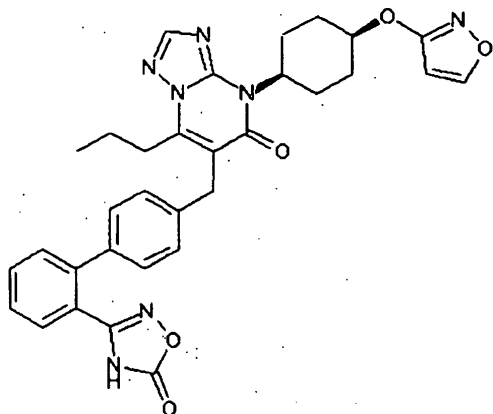


- Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (0,29 g), hidrogenocarbonato de sodio (0,47 g) y dimetilsulfóxido (3 ml) se agitó a 40 °C durante 30 min, se añadió 4'-[4-{trans-4-[4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenoxi]ciclohexil}-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo (0,17 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h.
- 15 Cloruro de hidroxilamonio (0,097 g) e hidrogenocarbonato de sodio (0,15 g) se añadieron adicionalmente, y la mezcla se agitó a 90 °C durante 4 h. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (1 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,050 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,046 ml), y la
- 20 mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadieron adicionalmente N,N'-carbonildiimidazol (0,050 g) y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,046 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se acidificó con ácido clorhídrico 1 M y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice y se recrystalizó (acetato de etilo - hexano) para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro
- 25 (0,087 g, 47 %).

- RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,93 (t, J = 7,35 Hz, 3 H) 1,39 (s, 6 H) 1,44 - 1,61 (m, 4 H) 1,68 - 1,82 (m, 2 H) 2,13 - 2,29 (m, 2 H) 2,61 - 2,81 (m, 2 H) 2,86 - 3,01 (m, 2 H) 3,97 (s, 2 H) 4,16 - 4,41 (m, 1 H) 4,87 (s, 1 H) 4,90 - 5,09 (m, 1 H) 6,72 - 6,97 (m, 2 H) 7,11 - 7,27 (m, 2 H) 7,27 - 7,40 (m, 4 H) 7,45 - 7,60 (m, 2 H) 7,60 - 7,74 (m, 2 H)
- 30 8,21 (s, 1 H) 12,38 (s, 1 H)

Ejemplo 281

4'-[cis-4-(isoxazol-3-iloxi)ciclohexil]-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

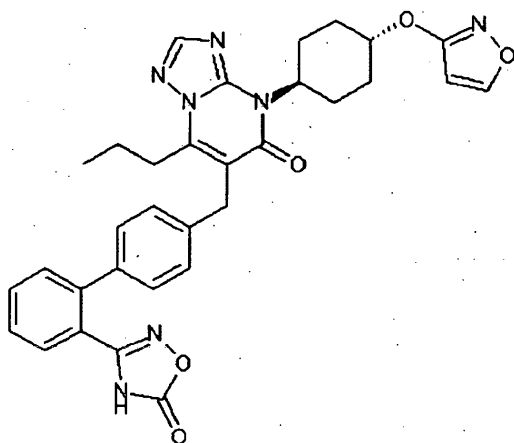


- 5 4'-[[4-(trans-4-hidroxiciclohexil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo (0,20 g), isoxazol-3-ol (0,071 g) y trifenilfosfina (0,22 g) se disolvieron en tetrahidrofurano (2 ml), una solución de azodicarboxilato de diisopropilo (0,44 ml, solución de tolueno 1,9 M) en tetrahidrofurano (1 ml) se añadió gota a gota, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se añadió a ácido clorhídrico 1 M, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo que se obtuvo por purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice se añadió a una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (0,43 g), hidrogenocarbonato de sodio (0,7 g), y dimetilsulfóxido (3 ml), que se había agitado a 40 °C durante 30 min por adelantado, y la mezcla se agitó a 90 °C durante 18 h. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (1 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,081 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,074 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 66 h. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se acidificó con ácido clorhídrico 1 M y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice y se recristalizó (acetato de etilo) para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,055 g, 22 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,93 (t, J = 7,35 Hz, 3 H) 1,44 - 1,86 (m, 6 H) 2,10 - 2,29 (m, 2 H) 2,70 - 3,01 (m, 4 H) 3,97 (s, 2 H) 4,76 - 4,84 (m, 1 H) 4,93 - 5,09 (m, 1 H) 6,41 (d, J = 1,70 Hz, 1 H) 7,19 - 7,26 (m, 2 H) 7,28 - 7,35 (m, 2 H) 7,46 - 7,59 (m, 2 H) 7,61 - 7,73 (m, 2 H) 8,20 (s, 1 H) 8,67 (d, J = 1,88 Hz, 1 H) 12,38 (s, 1 H)

25 Ejemplo 282

4-[trans-4-(isoxazol-3-iloxi)ciclohexil]-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona



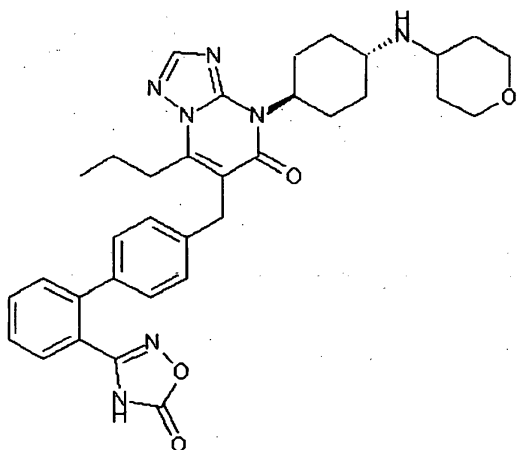
- 30 4'-[[4-(cis-4-hidroxiciclohexil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo (0,50 g), isoxazol-3-ol (0,18 g) y trifenilfosfina (0,55 g) se disolvieron en tetrahidrofurano (2 ml), una solución de

azodicarboxilato de diisopropilo (1,1 ml, solución de tolueno 1,9 M) en tetrahidrofurano (1 ml) se añadió gota a gota, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 96 h. La mezcla de reacción se añadió a ácido clorhídrico 1 M, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo que se obtuvo por purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice se añadió a una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (1,1 g), hidrogenocarbonato de sodio (1,7 g), y dimetilsulfóxido (3,5 ml), que se había agitado a 40 °C durante 30 min por adelantado, y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (2 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,20 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,19 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se acidificó con ácido clorhídrico 1 M y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice y se recristalizó (acetona - hexano) para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,11 g, 18 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,93 (t, J = 7,35 Hz, 3 H) 1,47 - 1,70 (m, 4 H) 1,72 - 1,86 (m, 2 H) 2,23 - 2,36 (m, 2 H) 2,58 - 2,79 (m, 2 H) 2,87 - 3,01 (m, 2 H) 3,97 (s, 2 H) 4,47 - 4,64 (m, 1 H) 4,90 - 5,09 (m, 1 H) 6,36 (d, J = 1,70 Hz, 1 H) 7,18 - 7,25 (m, 2 H) 7,28 - 7,35 (m, 2 H) 7,46 - 7,59 (m, 2 H) 7,62 - 7,73 (m, 2 H) 8,20 (s, 1 H) 8,66 (d, J = 1,70 Hz, 1 H) 12,38 (s, 1 H)

Ejemplo 283

6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil-4-[trans-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)ciclohexil][1,2,4,]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

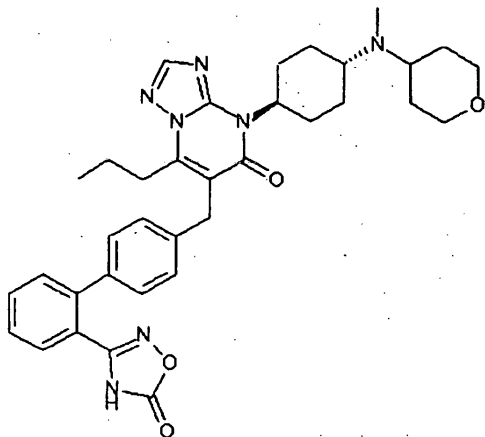


Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (0,47 g), hidrogenocarbonato de sodio (0,76 g) y dimetilsulfóxido (2 ml) se agitó a 40 °C durante 30 min, se añadió 4'-(15-oxo-7-propil-4-[trans-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)ciclohexil]-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil)bifenil-2-carbonitrilo (0,25 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo / 2-propanol (3/1). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en tetrahidrofurano (1,5 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,081 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,075 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. Se añadieron adicionalmente N,N'-carbonildiimidazol (0,081 g) y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,075 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. Se añadieron adicionalmente N,N'-carbonildiimidazol (0,081 g) y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,075 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se ajustó a pH 6 con ácido clorhídrico 1 M. El precipitado se recogió por filtración y se lavó con metanol para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,11 g, 41 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,95 (t, J = 7,25 Hz, 3 H) 1,31 - 1,78 (m, 8 H) 1,78 - 1,97 (m, 4 H) 2,59 - 3,12 (m, 5 H) 3,19 - 3,52 (m, 5 H) 3,67 - 9,00 (m, 4 H) 4,71 - 5,01 (m, 1 H) 7,14 - 7,28 (m, 4 H) 7,35 - 7,50 (m, 2 H) 7,50 - 7,62 (m, 2 H) 8,20 (s, 1 H)

Ejemplo 284

4-{trans-4-[metil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino]ciclohexil}-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

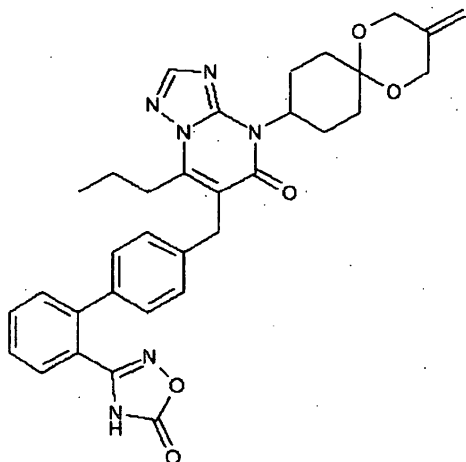


- 5 Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (0,24 g), hidrogenocarbonato de sodio (0,40 g) y dimetilsulfóxido (3 ml) se agitó a 40 °C durante 30 min, se añadió 4'-[[4-{trans-4-[metil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino]ciclohexil}-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,9]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo (0,13 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. Se añadieron cloruro de hidroxilamonio (0,24 g) e hidrogenocarbonato de sodio (0,40 g), y la mezcla se agitó adicionalmente a 90 °C durante 6 h. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (2 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,046 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,043 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se ajustó a pH 7 con ácido clorhídrico 1 M y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,044 g, 29 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,92 (t, J = 7,38 Hz, 3 H) 1,16 - 1,73 (m, 12 H) 2,04 - 2,34 (m, 5 H) 2,57 - 3,14 (m, 6 H) 3,81 - 4,02 (m, 4 H) 4,78 - 5,08 (m, 1 H) 7,15 - 7,37 (m, 4 H) 7,41 - 7,58 (m, 2 H) 7,58 - 7,71 (m, 2 H) 8,17 (s, 1 H) 12,32 (s a, 1 H)

Ejemplo 285

4-(3-metilideno-1,5-dioxaspiro[5.5]undec-9-il)-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona



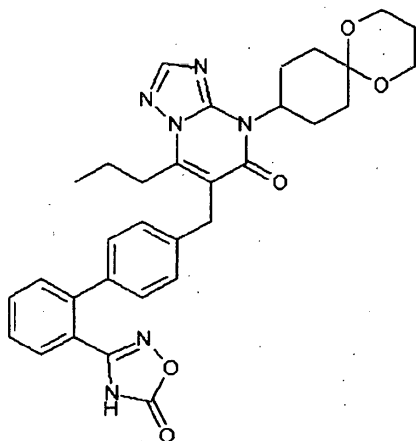
- 25 Una mezcla de 4-(4-oxociclohexil)-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona (0,20 g), 2-metilidenopropano-1,3-diol (0,067 g), ácido 4-metilbencenosulfónico (0,0072 g) y tolueno (20 ml) se calentó a reflujo durante 1,5 h usando un purgador Dean-Stark. Después de la evaporación del disolvente a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía en

columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,043 g, 19 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,93 (t, J = 7,38 Hz, 3 H) 1,31 - 1,67 (m, 6 H) 2,23 - 2,40 (m, 2 H) 2,61 - 2,85 (m, 2 H) 2,86 - 3,00 (m, 2 H) 3,96 (s, 2 H) 4,29 (s, 2 H) 4,32 (s, 2 H) 4,87 (s, 2 H) 4,90 - 5,08 (m, 1 H) 7,16 - 7,25 (m, 2 H) 7,26 - 7,36 (m, 2 H) 7,44 - 7,59 (m, 2 H) 7,61 - 7,75 (m, 2 H) 8,20 (s, 1 H) 12,37 (s a, 1 H)

5 Ejemplo 286

4-(1,5-dioxaspiro[5.5]undec-9-il)-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

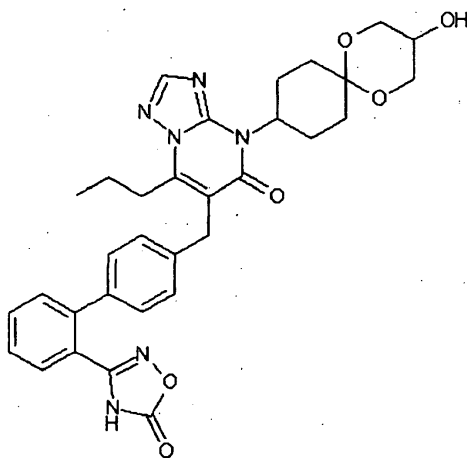


- Una mezcla de 4-(4-oxociclohexil)-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona (0,20 g), propano-1,3-diol (0,058 g), ácido 4-metilbencenosulfónico (0,0072 g) y tolueno (20 ml) se calentó a reflujo durante 3 h usando un purgador Dean-Stark. La mezcla de reacción se añadió a una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,087 g, 39 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,93 (t, J = 7,38 Hz, 3 H) 1,11 - 1,70 (m, 8 H) 2,23 - 2,44 (m, 2 H) 2,59 - 2,80 (m, 2 H) 2,85 - 3,01 (m, 2 H) 3,76 - 3,90 (m, 4 H) 3,95 (s, 2 H) 4,80 - 5,05 (m, 1 H) 7,17 - 7,26 (m, 2 H) 7,27 - 7,37 (m, 2 H) 7,45 - 7,59 (m, 2 H) 7,61 - 7,74 (m, 2 H) 8,19 (s, 1 H) 12,37 (s, 1 H)

Ejemplo 287

- 4-(3-hidroxi-1,5-dioxaspiro[5.5]undec-9-il)-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona



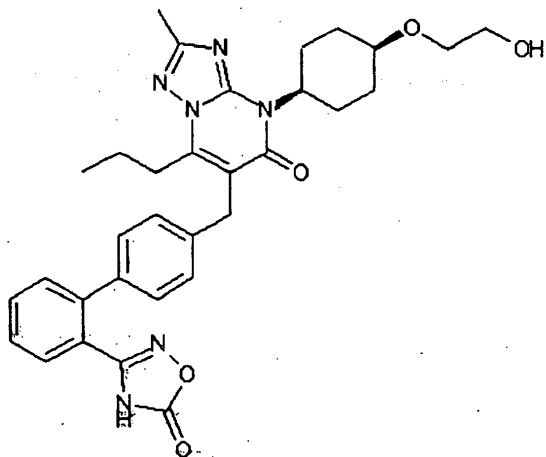
- Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (1,4 g), hidrogenocarbonato de sodio (2,3 g) y dimetilsulfóxido (3 ml) se agitó a 40 °C durante 30 min, se añadió 4'-[[4-(3-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]-1,5-dioxaspiro[5.5]undec-9-il)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo (0,91 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 15 h. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se

evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (5 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,27 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,24 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se acidificó con ácido clorhídrico 1 M y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (10 ml). Se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (3,4 ml, solución de tetrahidrofurano 1,0 M) y la mezcla se agitó a 70 °C durante 3,5 h. La mezcla de reacción se añadió a ácido clorhídrico 1 M, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,426 g, 51 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,92 (t, J = 7,19 Hz, 3 H) 1,21 - 1,69 (m, 6 H) 2,02 - 2,15 (m, 2 H) 2,54 - 2,79 (m, 2 H) 2,86 - 3,00 (m, 2 H) 3,44 - 3,63 (m, 3 H) 3,74 - 3,91 (m, 2 H) 3,95 (s, 2 H) 4,62 - 5,03 (m, 2 H) 7,19 - 7,25 (m, 2 H) 7,27 - 7,34 (m, 2 H) 7,45 - 7,59 (m, 2 H) 7,61 - 7,72 (m, 2 H) 8,15 - 8,22 (m, 1 H) 12,37 (s a, 1 H)

Ejemplo 288

4-[cis-4-(2-hidroxietoxi)ciclohexil]-2-metil-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

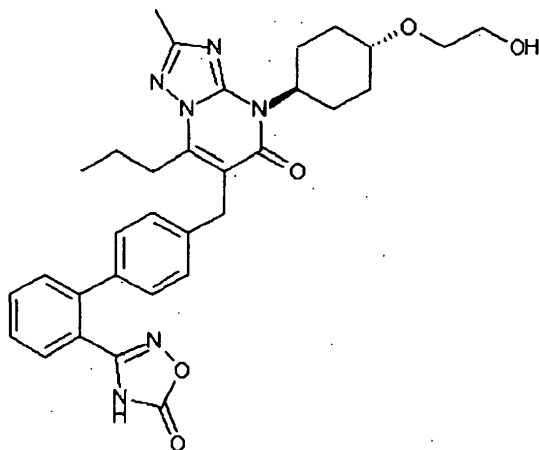


Una mezcla de 4'-([4-[cis-4-(2-hidroxietoxi)ciclohexil]-2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil)bifenil-2-carbonitrilo (0,44 g), 2,6-lutidina (0,15 ml), trifluorometanosulfonato de terc-butil(dimetil)sililo (0,29 ml) y tetrahidrofurano (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. La mezcla de reacción se añadió a ácido clorhídrico 1 M, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, el residuo obtenido se añadió a una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (0,87 g), hidrogenocarbonato de sodio (1,4 g), y dimetilsulfóxido (8 ml), que se había agitado a 40 °C durante 30 min por adelantado, y la mezcla se agitó a 90 °C durante 24 h. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo que se obtuvo por purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice se disolvió en tetrahidrofurano (2 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,059 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,055 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se acidificó con ácido clorhídrico 1 M y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (10 ml). Se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (0,77 ml, solución de tetrahidrofurano 1,0 M), y la mezcla se agitó a 70 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se añadió a ácido clorhídrico 1 M, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,051 g, 10 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,92 (t, J = 7,19 Hz, 3 H) 1,33 - 1,63 (m, 6 H) 1,91 - 2,05 (m, 2 H) 2,35 (s, 3 H) 2,68 - 2,96 (m, 4 H) 3,42 (t, J = 5,30 Hz, 2 H) 3,50 - 3,62 (m, 3 H) 3,93 (s, 2 H) 4,43 - 4,51 (m, 1 H) 4,77 - 4,97 (m, 1 H) 7,18 - 7,25 (m, 2 H) 7,26 - 7,32 (m, 2 H) 7,45 - 7,59 (m, 2 H) 7,61 - 7,74 (m, 2 H) 12,36 (s a, 1 H)

Ejemplo 289

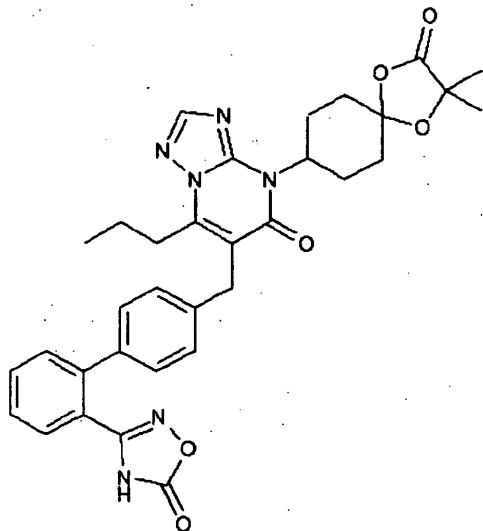
4-[trans-4-(2-hidroxietoxi)ciclohexil]-2-metil-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona



- 5 Una mezcla de 4'-([4-[trans-4-(2-hidroxietoxi)ciclohexil]-2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil)bifenil-2-carbonitrilo (0,60 g), 2,6-lutidina (0,20 ml), trifluorometanosulfonato de terc-butil(dimetil)sililo (0,39 ml) y tetrahidrofurano (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. La mezcla de reacción se añadió a ácido clorhídrico 1 M, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, el residuo obtenido se añadió a una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (1,1 g), hidrogenocarbonato de sodio (1,9 g), y dimetilsulfóxido (8 ml), que se había agitado a 40 °C durante 30 min por adelantado, y la mezcla se agitó a 90 °C durante 15 h. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo que se obtuvo por purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice se disolvió en tetrahidrofurano (3 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,091 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,083 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se acidificó con ácido clorhídrico 1 M y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (10 ml). Se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (1,1 ml, solución de tetrahidrofurano 1,0 M), y la mezcla se agitó a 70 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se añadió a ácido clorhídrico 1 M, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice y se recristalizó (acetato de etilo - hexano) para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,11 g, 17 %).
- 25 RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,92 (t, J = 7,19 Hz, 3 H) 1,21 - 1,38 (m, 2 H) 1,43 - 1,60 (m, 2 H) 1,62 - 1,77 (m, 2 H) 2,04 - 2,19 (m, 2 H) 2,35 (s, 3 H) 2,52 - 2,67 (m, 2 H) 2,80 - 2,95 (m, 2 H) 3,24 - 3,39 (m, 1 H) 3,47 (s, 4 H) 3,93 (s, 2 H) 4,55 (s a, 1 H) 4,76 - 4,97 (m, 1 H) 7,17 - 7,25 (m, 2 H) 7,25 - 7,32 (m, 2 H) 7,45 - 7,59 (m, 2 H) 7,60 - 7,74 (m, 2 H) 12,40 (s a, 1 H)

Ejemplo 290

4-(2,2-dimetil-3-oxo-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il)-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-ilmetil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

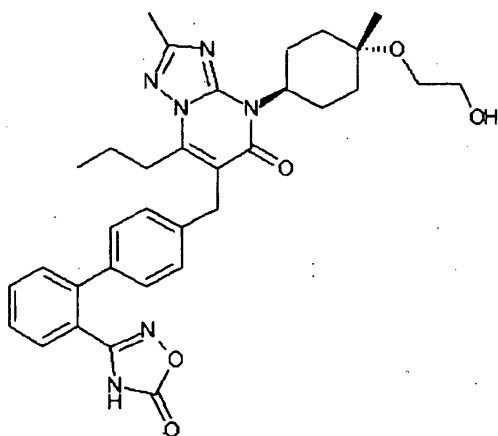


- 5 A una solución de ácido 2-hidroxi-2-metilpropanoico (0,17 g) y piridina (0,42 ml) en tetrahidrofurano (5 ml) se añadieron trimetilsililbromuro (0,68 ml) y, a continuación, N,N-dimetilaminopiridina (0,040 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. Se añadió hexano a la mezcla de reacción, y el precipitado se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo obtenido (0,25 g), trimetilsililtrifluorometanosulfonato (0,21 ml), 4-(4-oxociclohexil)-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona (0,21 g) y diclorometano (5 ml) se mezclaron en una atmósfera de argón a -78 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. Se añadió trimetilsililtrifluorometanosulfonato (0,21 ml), y la mezcla se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 3 h. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,037 g, 15 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,93 (t, J = 7,19 Hz, 3 H) 1,43 (s, 3 H) 1,47 (s, 3 H) 1,50 - 1,62 (m, 2 H) 1,65 - 1,80 (m, 2 H) 1,85 - 2,10 (m, 4 H) 2,70 - 3,02 (m, 4 H) 3,96 (s, 2 H) 4,89 - 5,16 (m, 1 H) 7,17 - 7,25 (m, 2 H) 7,28 - 7,36 (m, 2 H) 7,46 - 7,59 (m, 2 H) 7,61 - 7,72 (m, 2 H) 8,21 (s, 0,5 H) 8,22 (s, 0,5 H) 12,36 (s a, 1 H)

Ejemplo 291

- 20 4-[trans-4-(2-hidroxietoxi)-4-metilciclohexil]-2-metil-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona



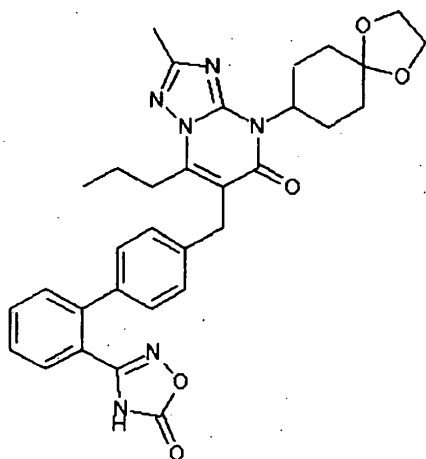
- 25 Una mezcla de 4'-((4-[trans-4-(2-hidroxietoxi)-4-metilciclohexil]-2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil)bifenil-2-carbonitrilo (0,28 g), 2,6-lutidina (0,12 ml), trifluorometanosulfonato de terc-butil(dimetil)sililo (0,24 ml) y tetrahidrofurano (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. La mezcla de reacción se añadió a ácido clorhídrico 1 M, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con

salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, el residuo obtenido se añadió a una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (0,55 g), hidrogenocarbonato de sodio (0,89 g), y dimetilsulfóxido (10 ml), que se había agitado a 40 °C durante 30 min por adelantado, y la mezcla se agitó a 90 °C durante 15 h. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo que se obtuvo por purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice se disolvió en tetrahidrofurano (1 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,024 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,022 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se acidificó con ácido clorhídrico 1 M y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (8 ml), se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (0,32 ml, solución de tetrahidrofurano 1,0 M), y la mezcla se agitó a 70 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se añadió a ácido clorhídrico 1 M, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,024 g, 13 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,92 (t, J = 7,38 Hz, 3 H) 1,32 (s, 3 H) 1,42 - 1,67 (m, 6 H) 1,69 - 1,85 (m, 2 H) 2,36 (s, 3 H) 2,55 - 2,78 (m, 2 H) 2,81 - 2,95 (m, 2 H) 3,36 - 3,52 (m, 4 H) 3,93 (s, 2 H) 4,41 - 4,53 (m, 1 H) 4,76 - 4,98 (m, 1 H) 7,18 - 7,25 (m, 2 H) 7,26 - 7,33 (m, 2 H) 7,45 - 7,59 (m, 2 H) 7,61 - 7,74 (m, 2 H) 12,36 (s a, 1 H)

Ejemplo 292

4-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il)-2-metil-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

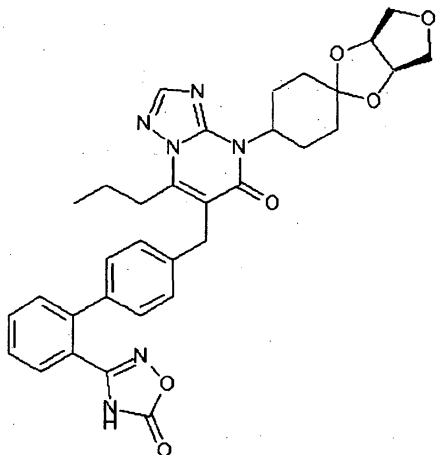


Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (1,9 g), hidrogenocarbonato de sodio (3,2 g) y dimetilsulfóxido (15 ml) se agitó a 40 °C durante 30 min, se añadió 4'-[[4-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il)-2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo (1,0 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (5 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,37 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,34 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente 19 h. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se acidificó con ácido clorhídrico 1 M y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice y se recrystalizó (acetato de etilo - hexano) para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,83 g, 74 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,92 (t, J = 7,38 Hz, 3 H) 1,44 - 1,86 (m, 8 H) 2,36 (s, 3 H) 2,66 - 2,97 (m, 4 H) 3,82 - 3,98 (m, 6 H) 4,78 - 5,05 (m, 1 H) 7,18 - 7,25 (m, 2 H) 7,26 - 7,33 (m, 2 H) 7,44 - 7,59 (m, 2 H) 7,61 - 7,74 (m, 2 H) 12,36 (s, 1 H)

Ejemplo 293

6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil-4-(tetrahidroespiro[ciclohexano-1,2'-furo[3,4-d][1,3]dioxol]-4-il)[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona



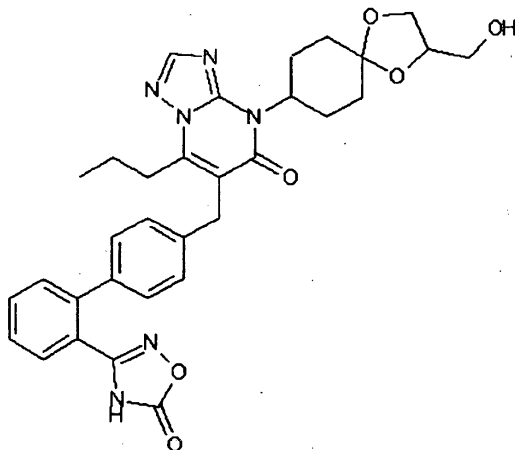
- 5 Una mezcla de 4-(4-oxociclohexil)-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona (0,30 g), tetrahidrofuran-3,4-diol (0,11 g), ácido 4-metilbencenosulfónico (0,011 g) y tolueno (20 ml) se calentó a reflujo durante 6 h usando un purgador Dean-Stark. La mezcla de reacción se añadió a una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro.
- 10 El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice y se recrystalizó (acetato de etilo - hexano) para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,23 g, 68 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,93 (t, J = 7,19 Hz, 3 H) 1,40 - 1,98 (m, 8 H) 2,67 - 3,00 (m, 4 H) 3,32 - 3,41 (m, 2 H) 3,87 (dd, J = 25,75, 10,60 Hz, 2 H) 3,95 (s, 2 H) 4,69 - 4,85 (m, 2 H) 4,86 - 5,06 (m, 1 H) 7,18 - 7,25 (m, 2 H) 7,27 - 7,33 (m, 2 H) 7,44 - 7,58 (m, 2 H) 7,61 - 7,74 (m, 2 H) 8,20 (s, 1 H) 12,37 (s, 1 H)

15

Ejemplo 294

4-[2-(hidroximetil)-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il]-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona



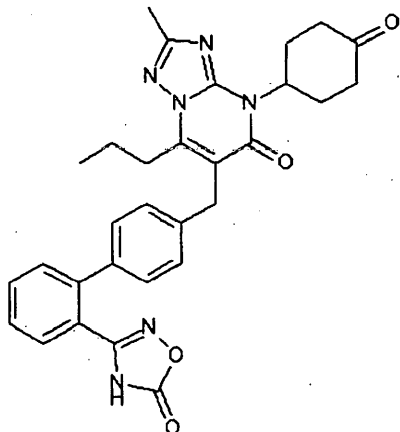
- 20 Una mezcla de 4-(4-oxociclohexil)-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona (0,30 g), 1,2-dihidroxiacetato de etilo (0,15 g), ácido 4-metilbencenosulfónico (0,011 g) y tolueno (20 ml) se calentó a reflujo durante 24 h usando un purgador Dean-Stark. La mezcla de reacción se añadió a una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro.
- 25 El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en solución acuosa de hidróxido de sodio 1 M (3 ml), tetrahidrofurano (3 ml) y metanol (3 ml), y la mezcla se agitó a 50 °C durante 15 h. El disolvente se evaporó a presión reducida, el residuo se ajustó a pH 7 con ácido clorhídrico 1 M, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se

evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice y HPLC para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,081 g, 23 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,93 (t, J = 7,19 Hz, 3 H) 1,44 - 1,96 (m, 8 H) 2,62 - 3,03 (m, 4 H) 3,38 - 3,77 (m, 3 H) 3,95 (s, 2 H) 3,97 - 4,18 (m, 2 H) 4,71 - 4,88 (m, 1 H) 4,89 - 5,07 (m, 1 H) 7,18 - 7,25 (m, 2 H) 7,26 - 7,35 (m, 2 H) 7,44 - 7,59 (m, 2 H) 7,59 - 7,78 (m, 2 H) 8,18 (s, 0,5 H) 8,19 (s, 0,5 H) 12,37 (s a, 1 H)

Ejemplo 295

2-metil-4-(4-oxociclohexil)-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

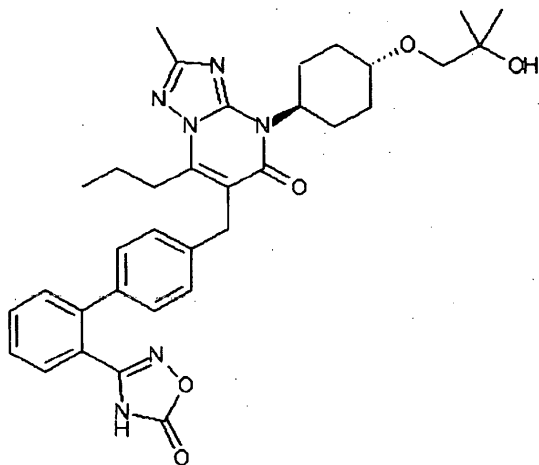


- 10 Una mezcla de 4-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il)-2-metil-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona (0,76 g), ácido clorhídrico 6 M (3 ml) y tetrahidrofurano (4 ml) se agitó a 70 °C durante 22 h. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice y se recrystalizó (acetato de etilo) para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,31 g, 44 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,92 (t, J = 7,35 Hz, 3 H) 1,43 - 1,62 (m, 2 H) 1,92 - 2,08 (m, 2 H) 2,24 - 2,34 (m, 2 H) 2,36 (s, 3 H) 2,55 - 2,74 (m, 2 H) 2,76 - 2,98 (m, 4 H) 3,95 (s, 2 H) 5,30 - 5,54 (m, 1 H) 7,18 - 7,25 (m, 2 H) 7,27 - 7,34 (m, 2 H) 7,46 - 7,59 (m, 2 H) 7,62 - 7,72 (m, 2 H) 12,38 (s, 1 H)

Ejemplo 296

- 20 4-[trans-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)ciclohexil]-2-metil-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona



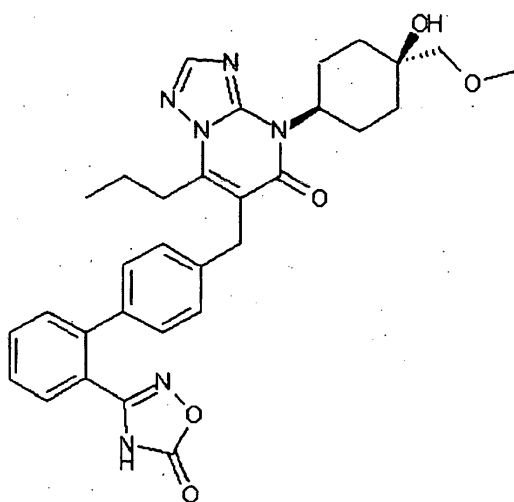
- 25 Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (0,44 g), hidrogenocarbonato de sodio (0,72 g) y dimetilsulfóxido (5 ml) se agitó a 40 °C durante 30 min, se añadió 4'-([4-[trans-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-ciclohexil]-2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil)bifenil-2-carbonitrilo (0,23 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 21 h. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a

presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (2 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,084 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,078 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se acidificó con ácido clorhídrico 1 M y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,10 g, 39 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,92 (t, J = 7,25 Hz, 3 H) 1,07 (s, 6 H) 1,19 - 1,38 (m, 2 H) 1,43 - 1,59 (m, 2 H) 1,60 - 1,75 (m, 2 H) 1,99 - 2,18 (m, 2 H) 2,35 (s, 3 H) 2,42 - 2,66 (m, 2 H) 2,81 - 2,93 (m, 2 H) 3,20 (s, 2 H) 3,25 - 3,37 (m, 1 H) 3,93 (s, 2 H) 4,23 (s, 1 H) 4,77 - 4,96 (m, 1 H) 7,17 - 7,24 (m, 2 H) 7,26 - 7,34 (m, 2 H) 7,45 - 7,59 (m, 2 H) 7,61 - 7,72 (m, 2 H) 12,37 (s a, 1 H)

Ejemplo 297

4-[cis-4-hidroxi-4-(metoximetil)ciclohexil]-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

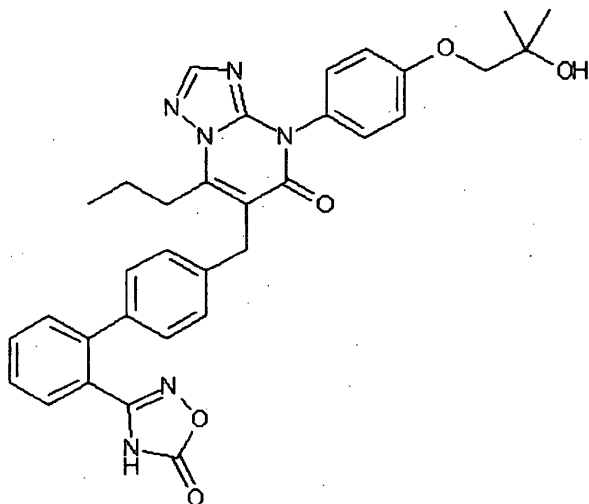


Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (0,73 g), hidrogenocarbonato de sodio (1,1 g) y dimetilsulfóxido (5 ml) se agitó a 40 °C durante 30 min, se añadió 4'-({4-[cis-4-hidroxi-4-(metoximetil)ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo (0,35 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 22 h. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (3 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,13 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,12 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se acidificó con ácido clorhídrico 1 M y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice y se recrystalizó (acetato de etilo - hexano) para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,15 g, 39 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,93 (t, J = 7,25 Hz, 3 H) 1,34 - 1,67 (m, 8 H) 2,83 - 3,01 (m, 4 H) 3,13 (s, 2 H) 3,28 (s, 3 H) 3,96 (s, 2 H) 4,23 (s, 1 H) 4,75 - 4,92 (m, 1 H) 7,17 - 7,26 (m, 2 H) 7,28 - 7,34 (m, 2 H) 7,47 - 7,59 (m, 2 H) 7,61 - 7,73 (m, 2 H) 8,18 (s, 1 H) 12,38 (s, 1 H)

Ejemplo 298

4-[4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)fenil]-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

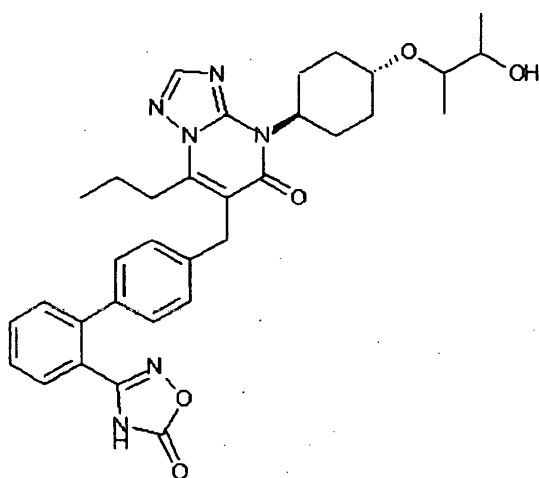


- 5 Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (0,28 g), hidrogenocarbonato de sodio (0,45 g) y dimetilsulfóxido (2 ml) se agitó a 40 °C durante 30 min, se añadió 4'-([4-[4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)fenil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil)bifenil-2-carbonitrilo (0,14 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 22 h. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (2 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,054 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,049 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 60 h. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se acidificó con ácido clorhídrico 1 M y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,052 g, 32 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,96 (t, J = 7,25 Hz, 3 H) 1,23 (s, 6 H) 1,49 - 1,70 (m, 2 H) 2,89 - 3,07 (m, 2 H) 3,78 (s, 2 H) 4,00 (s, 2 H) 4,68 (s, 1 H) 7,07 (d, J = 8,85 Hz, 2 H) 7,23 (d, J = 8,10 Hz, 2 H) 7,31 - 7,41 (m, 4 H) 7,46 - 7,60 (m, 2 H) 7,62 - 7,73 (m, 2 H) 8,06 (s, 1 H) 12,39 (s a, 1 H)

Ejemplo 299

- 20 4-[trans-4-(2-hidroxi-1-metilpropoxi)ciclohexil]-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona



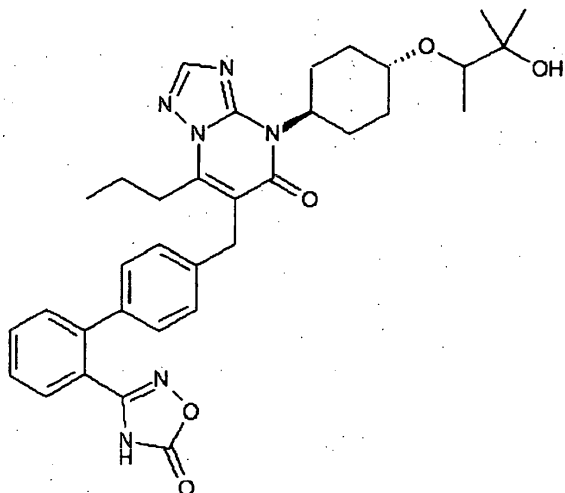
- 25 Una mezcla de 4'-([5-oxo-4-(4-oxociclohexil)-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil)bifenil-2-carbonitrilo (1,0 g), butano-2,3-diol (0,38 g), ácido 4-metilbencenosulfónico (0,042 g) y tolueno (20 ml) se calentó a reflujo durante 9 h usando un purgador Dean-Stark. La mezcla de reacción se añadió a una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera

saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (20 ml), se añadieron cianoborohidruro de sodio (0,67 g) y trifluoruro-eterato de boro (1,3 ml), y la mezcla se calentó a reflujo durante 7 h. La mezcla de reacción se añadió a una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El 40 % del residuo que se obtuvo por purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice se mezcló con 2,6-lutidina (0,20 ml), trifluorometanosulfonato de terc-butil(dimetil)sililo (0,40 ml) y tetrahidrofurano (2 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente 7 h. La mezcla de reacción se añadió a ácido clorhídrico 1 M, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, el residuo obtenido se añadió a una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (0,45 g), hidrogenocarbonato de sodio (0,73 g), y dimetilsulfóxido (3 ml), que se había agitado a 40 °C durante 30 min por adelantado, y la mezcla se agitó a 90 °C durante 40 h. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo que se obtuvo por purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice se disolvió en tetrahidrofurano (2 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,060 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,055 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se acidificó con ácido clorhídrico 1 M y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (2 ml), se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (0,75 ml, solución de tetrahidrofurano 1,0 M), y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 h. La mezcla de reacción se añadió a ácido clorhídrico 1 M, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice y se recrystalizó (acetato de etilo - hexano) para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,067 g, 13 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,93 (t, J = 7,35 Hz, 3 H) 0,96 - 1,02 (m, 2,4 H) 1,05 (d, J = 6,22 Hz, 3,6 H) 1,21 - 1,39 (m, 2 H) 1,43 - 1,62 (m, 2 H) 1,62 - 1,77 (m, 2 H) 2,00 - 2,14 (m, 2 H) 2,41 - 2,69 (m, 2 H) 2,86 - 2,99 (m, 2 H) 3,22 - 3,62 (m, 3 H) 3,95 (s, 2 H) 4,33 (d, J = 4,52 Hz, 0,4 H) 4,41 (d, J = 5,09 Hz, 0,6 H) 4,78 - 5,03 (m, 1 H) 7,17 - 7,25 (m, 2 H) 7,27 - 7,34 (m, 2 H) 7,45 - 7,59 (m, 2 H) 7,61 - 7,74 (m, 2 H) 8,18 (s, 1 H) 12,38 (s, 1 H)

Ejemplo 300

4-[trans-4-(2-hidroxi-1,2-dimetilpropoxi)ciclohexil]-6-([2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil)-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona



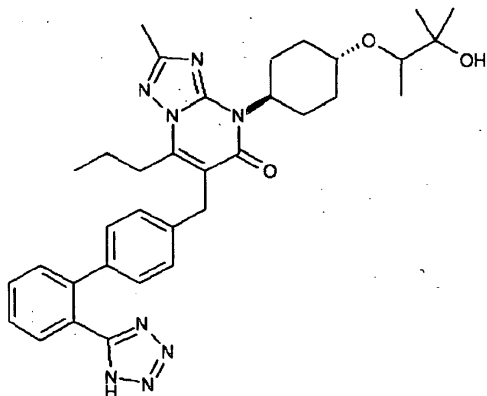
Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (0,36 g), hidrogenocarbonato de sodio (0,58 g) y dimetilsulfóxido (3 ml) se agitó a 40 °C durante 30 min, se añadió 4'-([4-[trans-4-(2-hidroxi-1,2-dimetilpropoxi)ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil)bifenil-2-carbonitrilo (0,19 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 15 h. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (2 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,070 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,065 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se acidificó con ácido clorhídrico 1 M y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en

columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,12 g, 58 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,93 (t, $J = 7,35$ Hz, 3 H) 1,00 (s, 3 H) 1,04 (d, $J = 6,22$ Hz, 3 H) 1,08 (s, 3 H) 1,22 - 1,41 (m, 2 H) 1,44 - 1,61 (m, 2 H) 1,62 - 1,76 (m, 2 H) 1,94 - 2,19 (m, 2 H) 2,52 - 2,69 (m, 2 H) 2,85 - 3,00 (m, 2 H) 3,25 (c, $J = 6,22$ Hz, 1 H) 3,34 - 3,47 (m, 1 H) 3,96 (s, 2 H) 4,06 (s, 1 H) 4,78 - 5,02 (m, 1 H) 7,18 - 7,26 (m, 2 H) 7,27 - 7,36 (m, 2 H) 7,46 - 7,59 (m, 2 H) 7,61 - 7,75 (m, 2 H) 8,18 (s, 1 H) 12,38 (s a, 1 H)

Ejemplo 301

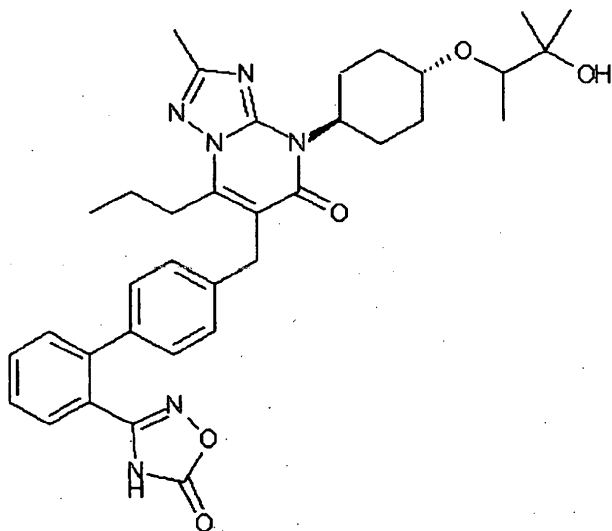
4-[trans-4-(2-hidroxi-1,2-dimetilpropoxi)ciclohexil]-2-metil-7-propil-6-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-il]metil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona



- Una mezcla de 4'-([4-[trans-4-(2-hidroxi-1,2-dimetilpropoxi)ciclohexil]-2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil)bifenil-2-carbonitrilo (0,24 g), trimetilsililazida (1,4 g), óxido de dibutilestaño (0,052 g) y tolueno (15 ml) se calentó a reflujo durante 134 h. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (10 ml). Se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (1,0 ml, solución de tetrahidrofurano 1,0 M), y la mezcla se agitó a 70 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se añadió a ácido clorhídrico 1 M, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice y se recrystalizó (acetato de etilo) para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,070 g, 26 %).
- RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,90 (t, $J = 7,25$ Hz, 3 H) 1,00 (s, 3 H) 1,03 (d, $J = 6,22$ Hz, 3 H) 1,08 (s, 3 H) 1,20 - 1,77 (m, 6 H) 2,00 - 2,18 (m, 2 H) 2,35 (s, 3 H) 2,53 - 2,66 (m, 2 H) 2,76 - 2,91 (m, 2 H) 3,19 - 3,29 (m, 1 H) 3,35 - 3,45 (m, 1 H) 3,87 (s, 2 H) 4,06 (s, 1 H) 4,65 - 4,96 (m, 1 H) 6,78 - 8,04 (m, 9 H)

Ejemplo 302

4-[trans-4-(2-hidroxi-1,2-dimetilpropoxi)ciclohexil]-2-metil-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona



Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (0,26 g), hidrogenocarbonato de sodio (0,42 g) y dimetilsulfóxido (2 ml) se agitó a 40 °C durante 1,5 h, se añadió 4'-({4-[trans-4-(2-hidroxi-1,2-dimetilpropoxi)ciclohexil]-2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo (0,14 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 14 h. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La

5 capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (2 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,044 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,041 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se acidificó con

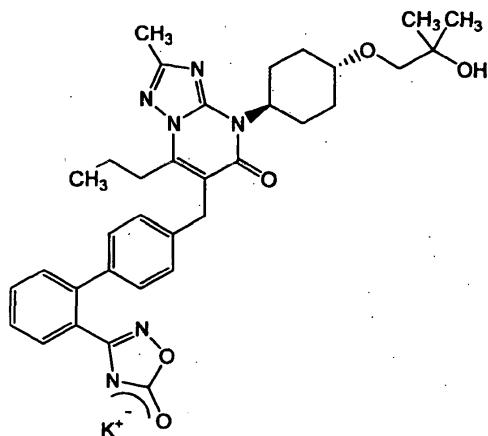
10 ácido clorhídrico 1 M y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,078 g, 50 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,92 (t, J = 7,25 Hz, 3 H) 1,00 (s, 3 H) 1,03 (d, J = 6,22 Hz, 3 H) 1,08 (s, 3 H) 1,21 - 1,42 (m, 2 H) 1,45 - 1,59 (m, 2 H) 1,61 - 1,75 (m, 2 H) 1,95 - 2,17 (m, 2 H) 2,35 (s, 3 H) 2,43 - 2,69 (m, 2 H)

15 2,81 - 2,96 (m, 2 H) 3,26 (c, J = 6,22 Hz, 1 H) 3,33 - 3,47 (m, 1 H) 3,93 (s, 2 H) 4,06 (s, 1 H) 4,73 - 4,96 (m, 1 H) 7,16 - 7,25 (m, 2 H) 7,26 - 7,33 (m, 2 H) 7,44 - 7,59 (m, 2 H) 7,61 - 7,73 (m, 2 H) 12,37 (s, 1 H)

Ejemplo 303

Sal de potasio de 4-[trans-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)ciclohexil]-2-metil-6-{{2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il}metil}-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

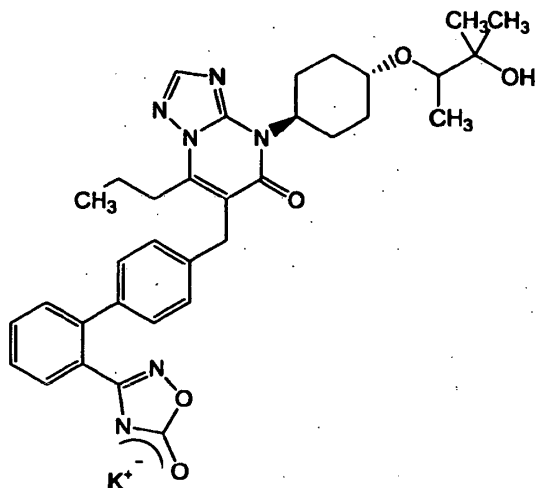


A una solución de 4-[trans-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)ciclohexil]-2-metil-6-{{2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il}metil}-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona (0,047 g) en tetrahidrofurano (2 ml) se añadió una solución acuosa de hidróxido de potasio 0,1 M (0,77 ml), y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se lavó con éter diisopropílico para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,036 g, 71 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,95 (t, J = 7,25 Hz, 3 H) 1,07 (s, 6 H) 1,18 - 1,38 (m, 2 H) 1,49 - 1,75 (m, 4 H) 2,01 - 2,17 (m, 2 H) 2,35 (s, 3 H) 2,42 - 2,67 (m, 2 H) 2,81 - 2,97 (m, 2 H) 3,20 (s, 2 H) 3,24 - 3,37 (m, 1 H) 3,88 (s, 2 H) 4,23 (s, 1 H) 4,77 - 4,96 (m, 1 H) 7,11 - 7,18 (m, 2 H) 7,18 - 7,23 (m, 2 H) 7,24 - 7,50 (m, 4 H)

Ejemplo 304

Sal de potasio de 4-[trans-4-(2-hidroxi-1,2-dimetilpropoxi)ciclohexil]-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

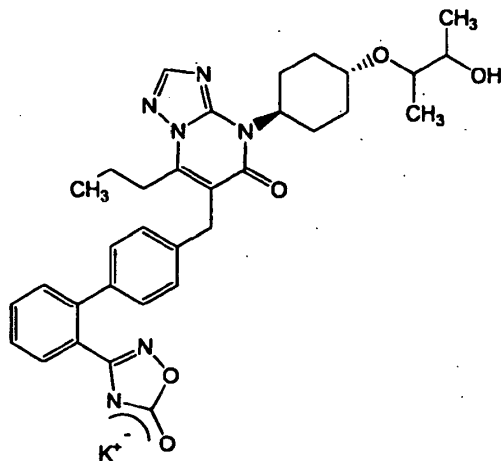


- 5 A una solución de 4-[trans-4-(2-hidroxi-1,2-dimetilpropoxi)ciclohexil]-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona (0,095 g) en tetrahidrofurano (2 ml) se añadió una solución acuosa de hidróxido de potasio 0,1 M (1,5 ml), y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se lavó con éter diisopropílico para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,086 g, 85 %).

- 10 RMN de ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,96 (t, $J = 7,35$ Hz, 3 H) 0,99 (s, 3 H) 1,04 (d, $J = 6,03$ Hz, 3 H) 1,08 (s, 3 H) 1,19 - 1,42 (m, 2 H) 1,49 - 1,77 (m, 4 H) 1,92 - 2,17 (m, 2 H) 2,52 - 2,68 (m, 2 H) 2,85 - 3,02 (m, 2 H) 3,24 (c, $J = 6,22$ Hz, 1 H) 3,33 - 3,46 (m, 1 H) 3,90 (s, 2 H) 4,06 (s, 1 H) 4,75 - 5,01 (m, 1 H) 7,13 - 7,51 (m, 8 H) 8,16 (s, 1 H)

Ejemplo 305

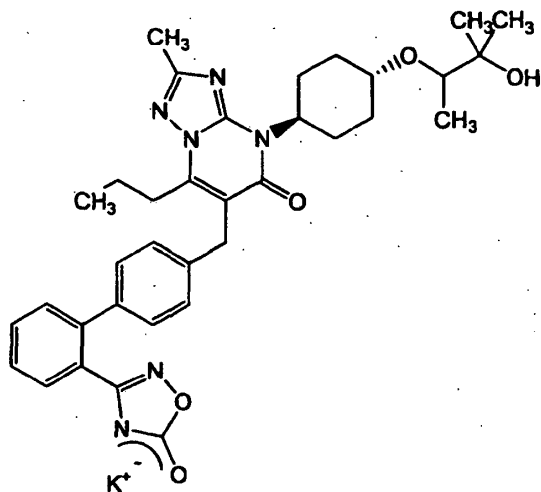
Sal de potasio de 4-[trans-4-(2-hidroxi-1-metilpropoxi)ciclohexil]-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona



- 15 A una solución de 4-[trans-4-(2-hidroxi-1-metilpropoxi)ciclohexil]-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona (0,039 g) en tetrahidrofurano (2 ml) se añadió una solución acuosa de hidróxido de potasio 0,1 M (0,65 ml), y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se lavó con éter diisopropílico para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,025 g, 61 %).
- 20 RMN de ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,89 - 1,09 (m, 9 H) 1,20 - 1,38 (m, 2 H) 1,50 - 1,76 (m, 4 H) 1,94 - 2,14 (m, 2 H) 2,41 - 2,69 (m, 2 H) 2,88 - 3,02 (m, 2 H) 3,21 - 3,58 (m, 3 H) 3,90 (s, 2 H) 4,33 (d, $J = 4,52$ Hz, 0,5 H) 4,41 (d, $J = 5,09$ Hz, 0,5 H) 4,80 - 5,00 (m, 1 H) 7,12 - 7,51 (m, 8 H) 8,16 (s, 1 H)

Ejemplo 306

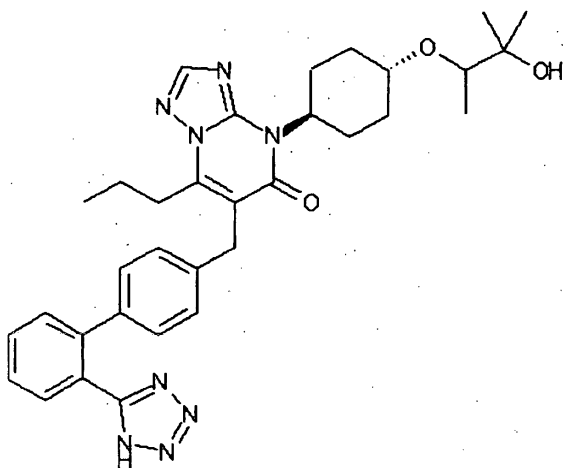
Sal de potasio de 4-[trans-4-(2-hidroxi-1,2-dimetilpropoxi)ciclohexil]-2-metil-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona



- 5 A una solución de 4-[trans-4-(2-hidroxi-1,2-dimetilpropoxi)ciclohexil]-2-metil-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona (0,057 g) en tetrahidrofurano (2 ml) se añadió una solución acuosa de hidróxido de potasio 0,1 M (0,91 ml), y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se lavó con éter diisopropílico para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,031 g, 52 %).
- 10 RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,93 (t, J = 7,38 Hz, 3 H) 0,99 (s, 3 H) 1,03 (d, J = 6,06 Hz, 3 H) 1,08 (s, 3 H) 1,17 - 1,37 (m, 2 H) 1,46 - 1,60 (m, 2 H) 1,61 - 1,74 (m, 2 H) 1,93 - 2,15 (m, 2 H) 2,35 (s, 3 H) 2,46 - 2,67 (m, 2 H) 2,82 - 2,96 (m, 2 H) 3,26 (c, J = 6,06 Hz, 1 H) 3,34 - 3,43 (m, 1 H) 3,91 (s, 2 H) 4,06 (s, 1 H) 4,75 - 4,96 (m, 1 H) 7,15 - 7,28 (m, 4 H) 7,37 - 7,52 (m, 2 H) 7,52 - 7,64 (m, 2 H)

Ejemplo 307

- 15 4-[trans-4-(2-hidroxi-1,2-dimetilpropoxi)ciclohexil]-7-propil-6-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-il]metil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona



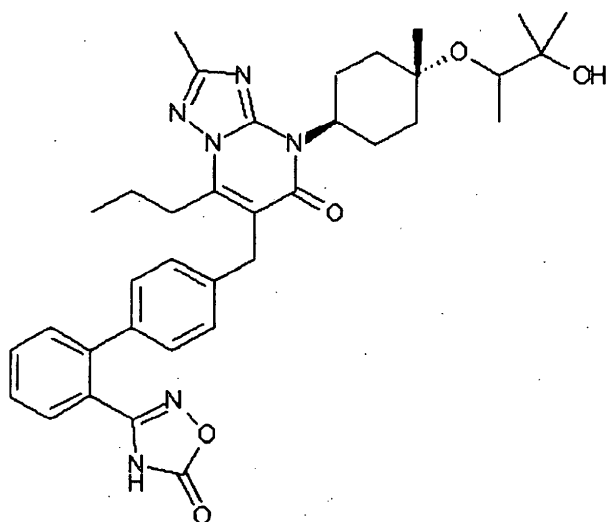
- 20 Una mezcla de 4'-([4-[trans-4-(2-hidroxi-1,2-dimetilpropoxi)ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil)bifenil-2-carbonitrilo (0,33 g), trimetilsililazida (1,9 g), óxido de dibutilestaño (0,14 g) y tolueno (15 ml) se agitó a 110 °C durante 88 h. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (10 ml). Se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (2,3 ml, solución de tetrahidrofurano 1,0 M), y la mezcla se agitó a 70 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se añadió a ácido clorhídrico 1 M, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice y se recrystalizó (acetato de etilo -
- 25

éter diisopropílico) para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,10 g, 30 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,91 (t, J = 7,25 Hz, 3 H) 0,99 (s, 3 H) 1,03 (d, J = 6,03 Hz, 3 H) 1,08 (s, 3 H) 1,21 - 1,77 (m, 6 H) 1,94 - 2,17 (m, 2 H) 2,53 - 2,68 (m, 2 H) 2,83 - 2,98 (m, 2 H) 3,18 - 3,29 (m, 1 H) 3,35 - 3,45 (m, 1 H) 3,90 (s, 2 H) 4,06 (s, 1 H) 4,78 - 4,98 (m, 1 H) 6,77 - 7,78 (m, 9 H) 8,17 (s, 1 H)

5 Ejemplo 308

4-[trans-4-(2-hidroxi-1,2-dimetilpropoxi)-4-metilciclohexil]-2-metil-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

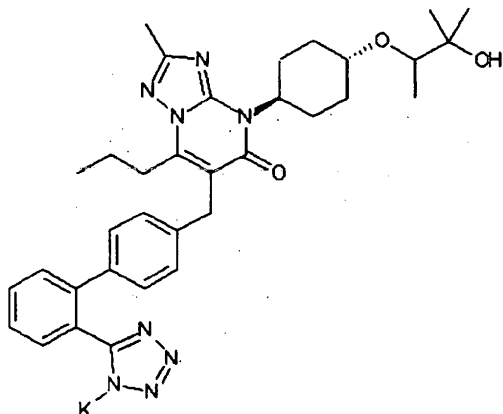


- Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (0,30 g), hidrogenocarbonato de sodio (0,48 g) y dimetilsulfóxido (2 ml) se agitó a 40 °C durante 30 min, se añadió 4'-([4-[trans-4-(2-hidroxi-1,2-dimetilpropoxi)-4-metilciclohexil]-2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,9]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil)bifenil-2-carbonitrilo (0,17 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 15 h. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (2 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,057 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,052 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se acidificó con ácido clorhídrico 1 M y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice y HPLC para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,11 g, 68 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,91 (t, J = 7,19 Hz, 3 H) 0,99 (s, 3 H) 1,06 (d, J = 6,06 Hz, 3 H) 1,08 (s, 3 H) 1,33 (s, 3 H) 1,38 - 1,83 (m, 8 H) 2,35 (s, 3 H) 2,55 - 2,98 (m, 4 H) 3,48 (c, J = 5,68 Hz, 1 H) 3,93 (s, 2 H) 4,11 - 6,19 (m, 2 H) 7,16 - 7,36 (m, 4 H) 7,46 - 7,60 (m, 2 H) 7,62 - 7,74 (m, 2 H) 12,37 (s, 1 H)

Ejemplo 309

Sal de potasio de 4-[trans-4-(2-hidroxi-1,2-dimetilpropoxi)ciclohexil]-2-metil-7-propil-6-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-il]metil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

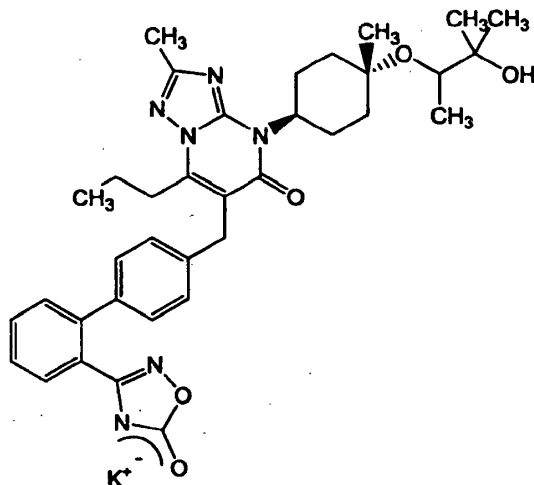


- 5 A una solución de 4-[trans-4-(2-hidroxi-1,2-dimetilpropoxi)ciclohexil]-2-metil-7-propil-6-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-il]metil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona (0,041 g) en tetrahidrofurano (2 ml) se añadió una solución acuosa de hidróxido de potasio 0,1 M (0,67 ml), y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se lavó con éter diisopropílico para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,035 g, 80 %).

- 10 RMN de ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,94 (t, J = 7,25 Hz, 3 H) 0,99 (s, 3 H) 1,03 (d, J = 6,22 Hz, 3 H) 1,08 (s, 3 H) 1,15 - 1,37 (m, 2 H) 1,47 - 1,74 (m, 4 H) 1,92 - 2,17 (m, 2 H) 2,35 (s, 3 H) 2,45 - 2,66 (m, 2 H) 2,80 - 2,93 (m, 2 H) 3,20 - 3,29 (m, 1 H) 3,35 - 3,43 (m, 1 H) 3,83 (s, 2 H) 4,06 (s, 1 H) 4,72 - 4,96 (m, 1 H) 6,95 - 7,10 (m, 4 H) 7,23 - 7,42 (m, 3 H) 7,45 - 7,55 (m, 1 H)

Ejemplo 310

- 15 Sal de potasio de 4-[trans-4-(2-hidroxi-1,2-dimetilpropoxi)-4-metilciclohexil]-2-metil-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

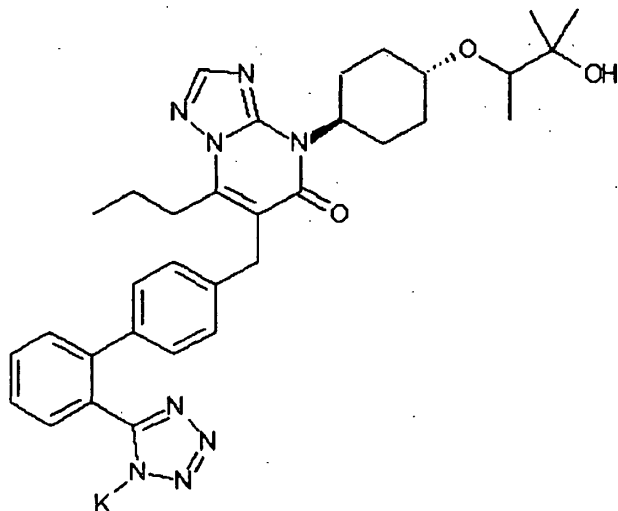


- 20 A una solución de 4-[trans-4-(2-hidroxi-1,2-dimetilpropoxi)-4-metilciclohexil]-2-metil-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona (0,044 g) en tetrahidrofurano (2 ml) se añadió una solución acuosa de hidróxido de potasio 0,1 M (0,69 ml), y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se lavó con éter diisopropílico para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,034 g, 71 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0 - 95 (t, J = 7,35 Hz, 3 H) 0,99 (s, 3 H) 1,06 (d, J = 6,22 Hz, 3 H) 1,08 (s, 3 H) 1,33 (s, 3 H) 1,42 - 1,85 (m, 8 H) 2,35 (s, 3 H) 2,54 - 2,81 (m, 2 H) 2,82 - 2,99 (m, 2 H) 3,48 (c, J = 6,03 Hz, 1 H) 3,88 (s, 2 H) 3,94 (s, 1 H) 4,76 - 5,00 (m, 1 H) 7,09 - 7,53 (m, 8 H)

Ejemplo 311

Sal de potasio de 4-[trans-4-(2-hidroxi-1,2-dimetilpropoxi)ciclohexil]-7-propil-6-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-il]metil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

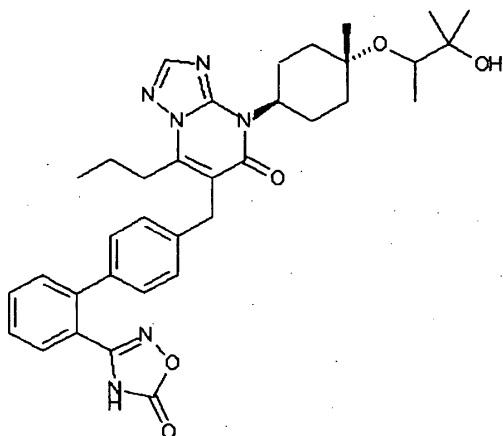


- 5 A una solución de 4-[trans-4-(2-hidroxi-1,2-dimetilpropoxi)ciclohexil]-7-propil-6-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-il]metil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona (0,068 g) en tetrahidrofurano (2 ml) se añadió una solución acuosa de hidróxido de potasio 0,1 M (1,1 ml), y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se lavó con éter diisopropílico para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,062 g, 85 %).

- 10 RMN de ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,95 (t, J = 7,19 Hz, 3 H) 0,99 (s, 3 H) 1,03 (d, J = 6,06 Hz, 3 H) 1,08 (s, 3 H) 1,13 - 1,40 (m, 2 H) 1,49 - 1,80 (m, 4 H) 1,92 - 2,17 (m, 2 H) 2,40 - 2,69 (m, 2 H) 2,85 - 2,98 (m, 2 H) 3,24 (c, J = 6,06 Hz, 1 H) 3,29 - 3,43 (m, 1 H) 3,86 (s, 2 H) 4,06 (s, 1 H) 4,76 - 4,98 (m, 1 H) 6,98 - 7,03 (m, 2 H) 7,04 - 7,10 (m, 2 H) 7,24 - 7,41 (m, 3 H) 7,44 - 7,54 (m, 1 H) 8,16 (s, 1 H)

Ejemplo 312

- 15 4-[trans-4-(2-hidroxi-1,2-dimetilpropoxi)-4-metilciclohexil]-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona



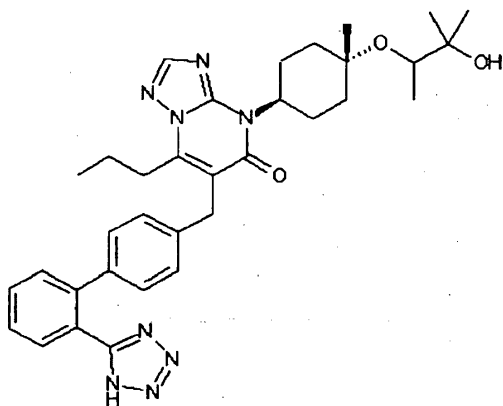
- 20 Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (0,91 g), hidrogenocarbonato de sodio (1,4 g) y dimetilsulfóxido (5 ml) se agitó a 40 °C durante 30 min, se añadió 4'-([4-[trans-4-(2-hidroxi-1,2-dimetilpropoxi)-4-metilciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil)bifenil-2-carbonitrilo (0,50 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (5 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,17 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,15 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se acidificó con ácido clorhídrico 1 M y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice y se recrystalizó (acetato de etilo) para dar el compuesto del título en forma de un

sólido incoloro (0,26 g, 47 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,93 (t, J = 7,35 Hz, 3 H) 0,99 (s, 3 H) 1,03 = 1,10 (m, 6 H) 1,34 (s, 3 H) 1,45 - 1,85 (m, 8 H) 2,56 - 2,77 (m, 2 H) 2,87 - 3,00 (m, 2 H) 3,48 (c, J = 6,03 Hz, 1 H) 3,94 (s, 1 H) 3,96 (s, 2 H) 4,80 - 5,07 (m, 1 H) 7,17 - 7,26 (m, 2 H) 7,27 - 7,36 (m, 2 H) 7,47 - 7,59 (m, 2 H) 7,61 - 7,75 (m, 2 H) 8,21 (s, 1 H) 12,38 (s, 1 H)

Ejemplo 313

4-[trans-4-(2-hidroxi-1,2-dimetilpropoxi)-4-metilciclohexil]-7-propil-6-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-il]metil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

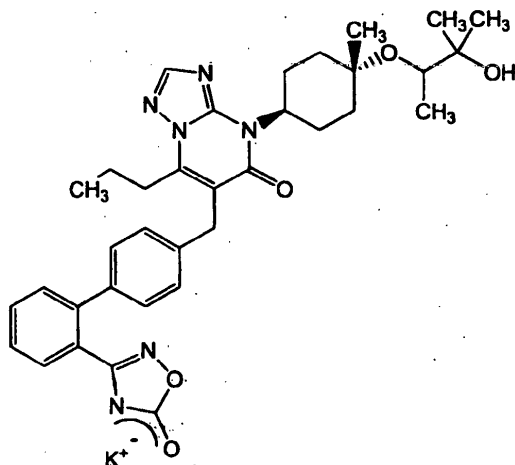


- Una mezcla de 4'-([4-[trans-4-(2-hidroxi-1,2-dimetilpropoxi)-4-metilciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil)bifenil-2-carbonitrilo (0,50 g), trimetilsililazida (3,0 g), óxido de dibutilestaño (0,10 g) y tolueno (10 ml) se agitó a 110 °C durante 40 h. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (10 ml). Se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (3,5 ml, solución de tetrahidrofurano 1,0 M), y la mezcla se calentó a reflujo durante 1,5 h. La mezcla de reacción se añadió a ácido clorhídrico 1 M, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice y se recrystalizó (acetato de etilo - éter diisopropílico) para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,30 g, 56 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,91 (t, J = 7,25 Hz, 3 H) 0,99 (s, 3 H) 1,03 - 1,10 (m, 6 H) 1,34 (s, 3 H) 1,43 - 1,84 (m, 8 H) 2,54 - 2,76 (m, 2 H) 2,82 - 2,95 (m, 2 H) 3,48 (c, J = 6,15 Hz, 1 H) 3,90 (s, 2 H) 3,94 (s, 1 H) 4,82 - 5,01 (m, 1 H) 6,59 - 7,83 (m, 9 H) 8,20 (s, 1 H)

Ejemplo 314

- Sal de potasio de 4-[trans-4-(2-hidroxi-1,2-dimetilpropoxi)-4-metilciclohexil]-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona



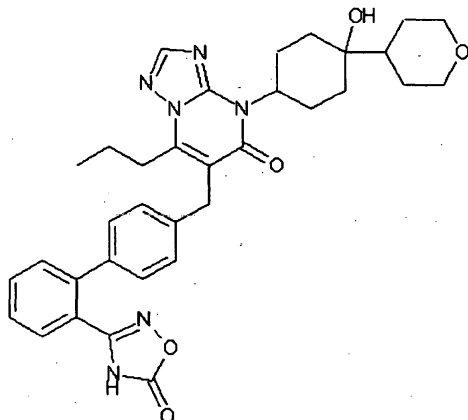
A una solución de 4-[trans-4-(2-hidroxi-1,2-dimetilpropoxi)-4-metilciclohexil]-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-

3-il)bifenil-4-il]metil}-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona (0,12 g) en tetrahidrofurano (5 ml) se añadió una solución acuosa de hidróxido de potasio 0,1 M (2,0 ml), y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se lavó con éter diisopropílico para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,11 g, 80 %).

5 RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,95 (t, J = 7,35 Hz, 3 H) 0,99 (s, 3 H) 1,06 (d, J = 6,22 Hz, 3 H) 1,08 (s, 3 H) 1,34 (s, 3 H) 1,48 - 1,85 (m, 8 H) 2,56 - 2,76 (m, 2 H) 2,89 - 3,01 (m, 2 H) 3,48 (c, J = 6,03 Hz, 1 H) 3,92 (s, 2 H) 3,94 (s, 1 H) 4,82 - 5,02 (m, 1 H) 7,15 - 7,26 (m, 4 H) 7,28 - 7,41 (m, 2 H) 7,42 - 7,53 (m, 2 H) 8,19 (s, 1 H)

Ejemplo 315

4-[4-hidroxi-4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)ciclohexil]-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

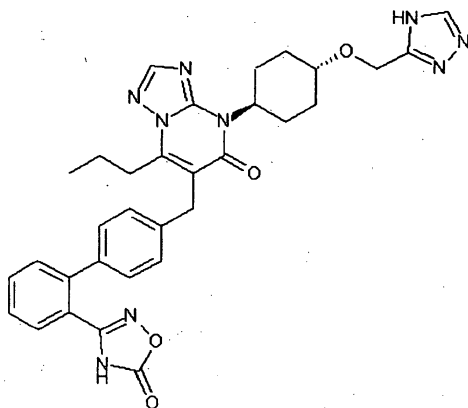


10 Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (0,24 g), hidrogenocarbonato de sodio (0,38 g) y dimetilsulfóxido (3 ml) se agitó a 40 °C durante 30 min, se añadió 4'-((4-[4-hidroxi-4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil)bifenil-2-carbonitrilo (0,12 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 24 h. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (2 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,045 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,042 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se acidificó con ácido clorhídrico 1 M y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,020 g, 14 %).

15 RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,93 (t, J = 7,25 Hz, 3 H) 1,26 - 1,47 (m, 7 H) 1,48 - 1,72 (m, 6 H) 2,83 - 3,04 (m, 4 H) 3,16 - 3,40 (m, 2 H) 3,83 - 3,99 (m, 5 H) 4,74 - 4,95 (m, 1 H) 7,18 - 7,26 (m, 2 H) 7,27 - 7,34 (m, 2 H) 7,46 - 7,59 (m, 2 H) 7,61 - 7,73 (m, 2 H) 8,18 (s, 1 H) 12,38 (s a, 1 H)

25 Ejemplo 316

6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil-4-[trans-4-(4H-1,2,4-triazol-3-ilmetoxi)ciclohexil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona



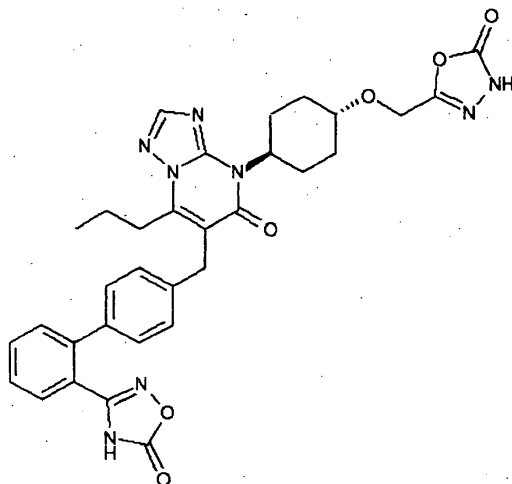
Una mezcla de 2-[[[(trans-4-{6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-

il)ciclohexil)oxi]acetil]hidrazinacarboxilato de terc-butilo (0,69 g), ácido trifluoroacético (1 ml) y tolueno (7 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Adicionalmente, se añadió ácido trifluoroacético (5 ml), y la mezcla se agitó a 50 °C durante 2 h. Una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 M se añadió a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se mezcló con clorhidrato de imidoformiato de etilo (0,18 g), trietilamina (5 ml) y etanol (20 ml), y la mezcla se calentó a reflujo durante 118 h. El disolvente se evaporó a presión reducida, el residuo que se obtuvo por cromatografía en columna sobre gel de sílice se añadió a una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (0,18 g), hidrogenocarbonato de sodio (0,30 g), y dimetilsulfóxido (1 ml), que se había agitado a 40 °C durante 30 min por adelantado, y la mezcla se agitó a 90 °C durante 24 h. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo / 2-propanol (3/1). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en tetrahidrofurano (1 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,029 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,027 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,058 g) y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,054 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se ajustó a pH 3 con ácido clorhídrico 1 M. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice y HPLC para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,020 g, 6 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,93 (t, J = 7,35 Hz, 3 H) 1,19 - 1,42 (m, 2 H) 1,46 - 1,62 (m, 2 H) 1,64 - 1,83 (m, 2 H) 2,09 - 2,21 (m, 2 H) 2,53 - 2,69 (m, 2 H) 2,83 - 3,04 (m, 2 H) 3,34 - 3,59 (m, 1 H) 3,96 (s, 2 H) 4,61 (s, 2 H) 4,76 - 5,05 (m, 1 H) 5,10 - 6,87 (m, 1 H) 7,17 - 7,27 (m, 2 H) 7,27 - 7,37 (m, 2 H) 7,45 - 7,61 (m, 2 H) 7,61 - 7,75 (m, 2 H) 8,17 (s, 1 H) 8,33 (s, 1 H) 12,38 (s, 1 H)

Ejemplo 317

6-([2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil)-4-{trans-4-[(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)metoxi]ciclohexil}-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5 (4H)-ona

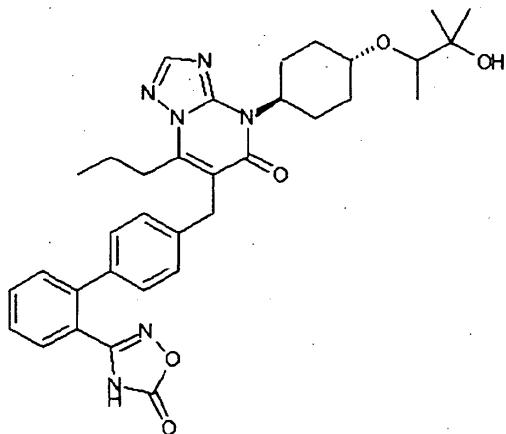


Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (0,33 g), hidrogenocarbonato de sodio (0,53 g) y dimetilsulfóxido (2 ml) se agitó a 40 °C durante 30 min, se añadió 4'-([4-[trans-4-(1,3,4-oxadiazol-2-ilmetoxi)ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil)bifenil-2-carbonitrilo (0,17 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 11 h. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (2 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,064 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,059 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se acidificó con ácido clorhídrico 1 M y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,025 g, 12 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,93 (t, J = 7,25 Hz, 3 H) 1,22 - 1,43 (m, 2 H) 1,45 - 1,62 (m, 2 H) 1,65 - 1,79 (m, 2 H) 2,06 - 2,19 (m, 2 H) 2,47 - 2,68 (m, 2 H) 2,86 - 3,01 (m, 2 H) 3,38 - 3,59 (m, 1 H) 3,95 (s, 2 H) 4,42 (s, 2 H) 4,81 - 5,01 (m, 1 H) 7,18 - 7,25 (m, 2 H) 7,28 - 7,34 (m, 2 H) 7,46 - 7,59 (m, 2 H) 7,61 - 7,73 (m, 2 H) 8,18 (s, 1 H) 12,37 (s, 1 H)

Ejemplo 318

4-[trans-4-(2-hidroxi-1,2-dimetilpropoxi)ciclohexil]-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona (tiempo de retención: corto)



- 5 Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (0,16 g), hidrogenocarbonato de sodio (0,26 g) y dimetilsulfóxido (1,5 ml) se agitó a 40 °C durante 30 min, se añadió 4'-({4-[trans-4-(2-hidroxi-1,2-dimetilpropoxi)ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo (tiempo de retención: corto, 0,088 g) que se obtuvo en el Ejemplo de referencia 308, y la mezcla se agitó a 90 °C durante 10 h. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (2 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,031 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,028 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se acidificó con ácido clorhídrico 1 M y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,046 g, > 99 % de ee, 47 %).

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,93 (t, J = 7,35 Hz, 3 H) 0,99 (s, 3 H) 1,03 (d, J = 6,22 Hz, 3 H) 1,08 (s, 3 H) 1,21 - 1,39 (m, 2 H) 1,44 - 1,61 (m, 2 H) 1,62 - 1,77 (m, 2 H) 1,96 - 2,17 (m, 2 H) 2,46 - 2,69 (m, 2 H) 2,85 - 3,02 (m, 2 H) 3,25 (c, J = 6,40 Hz, 1 H) 3,34 - 3,46 (m, 1 H) 3,95 (s, 2 H) 4,06 (s, 1 H) 4,75 - 5,01 (m, 1 H) 7,17 - 7,26 (m, 2 H) 7,27 - 7,34 (m, 2 H) 7,45 - 7,59 (m, 2 H) 7,61 - 7,72 (m, 2 H) 8,18 (s, 1 H) 12,38 (s, 1 H)

condición de medición de exceso enantiomérico

CHIRALPACK AD-H 4,6 mm ID × 150 mm LI-015

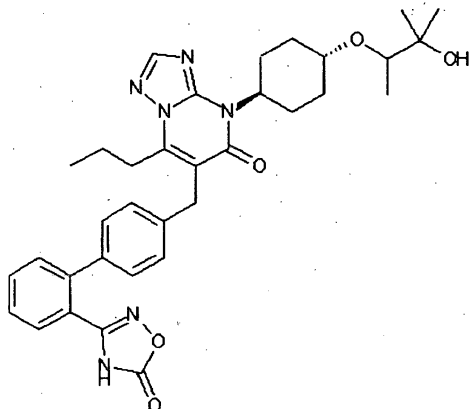
CO₂ / 2-Propanol = 700/300

5,00 ml/min

25 tiempo de retención: 1,82 min

Ejemplo 319

4-[trans-4-(2-hidroxi-1,2-dimetilpropoxi)ciclohexil]-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona (tiempo de retención: largo)



- 5 Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (0,13 g), hidrogenocarbonato de sodio (0,21 g) y dimetilsulfóxido (1,5 ml) se agitó a 40 °C durante 30 min, se añadió 4'-({4-[trans-4-(2-hidroxi-1,2-dimetilpropoxi)ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo (tiempo de retención: largo, 0,071 g) que se obtuvo en el Ejemplo de referencia 309, y la mezcla se agitó a 90 °C durante 10 h. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (2 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,025 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,023 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se acidificó con ácido clorhídrico 1 M y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,046 g, > 99 % de ee, 59 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,93 (t, J = 7,35 Hz, 3 H) 0,99 (s, 3 H) 1,03 (d, J = 6,40 Hz, 3 H) 1,08 (s, 3 H) 1,20 - 1,41 (m, 2 H) 1,48 - 1,62 (m, 2 H) 1,63 - 1,75 (m, 2 H) 1,93 - 2,15 (m, 2 H) 2,44 - 2,69 (m, 2 H) 2,88 - 3,00 (m, 2 H) 3,25 (c, J = 6,15 Hz, 1 H) 3,33 - 3,46 (m, 1 H) 3,95 (s, 2 H) 4,06 (s, 1 H) 4,81 - 4,99 (m, 1 H) 7,18 - 7,26 (m, 2 H) 7,27 - 7,35 (m, 2 H) 7,45 - 7,59 (m, 2 H) 7,62 - 7,73 (m, 2 H) 8,18 (s, 1 H) 12,38 (s, 1 H)

condición de medición de exceso enantiomérico

CHIRALPACK AD-H 4,6 mm ID $\times$ 150 mm LI-015

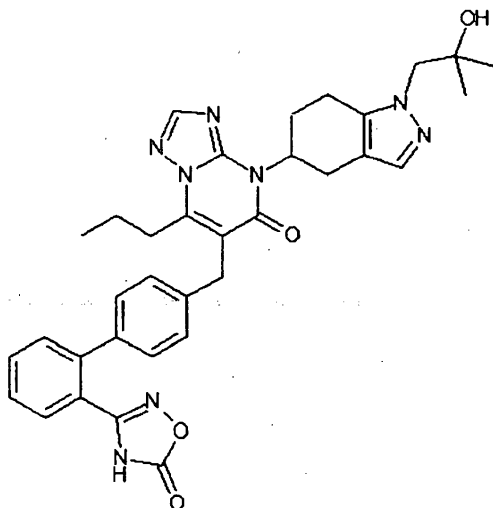
CO₂ / 2-Propanol = 700/300

5,00 ml/min

25 tiempo de retención: 2,55 min

Ejemplo 320

4-[1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-5-il]-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

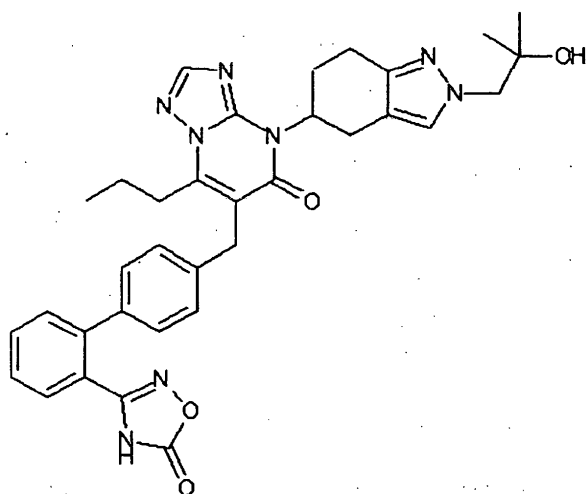


- 5 Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (0,12 g), hidrogenocarbonato de sodio (0,20 g) y dimetilsulfóxido (2 ml) se agitó a 40 °C durante 30 min, se añadió 4'-([4-[1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-5-il]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil)bifenil-2-carbonitrilo (0,069 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 15 h. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (1 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,024 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,022 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se ajustó a pH 4 con ácido clorhídrico 1 M, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,022 g, 29 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,94 (t, J = 7,19 Hz, 3 H) 1,08 (s, 3 H) 1,10 (s, 3 H) 1,48 - 1,64 (m, 2 H) 1,91 - 2,06 (m, 1 H) 2,57 - 3,08 (m, 6 H) 3,36 - 3,53 (m, 1 H) 3,87 (s, 2 H) 3,98 (s, 2 H) 4,65 (s, 1 H) 5,13 - 5,31 (m, 1 H) 7,18 - 7,26 (m, 3 H) 7,28 - 7,39 (m, 2 H) 7,46 - 7,59 (m, 2 H) 7,61 - 7,74 (m, 2 H) 8,19 (s, 1 H) 12,39 (s a, 1 H)

Ejemplo 321

- 20 4-[2-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-5-il]-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona



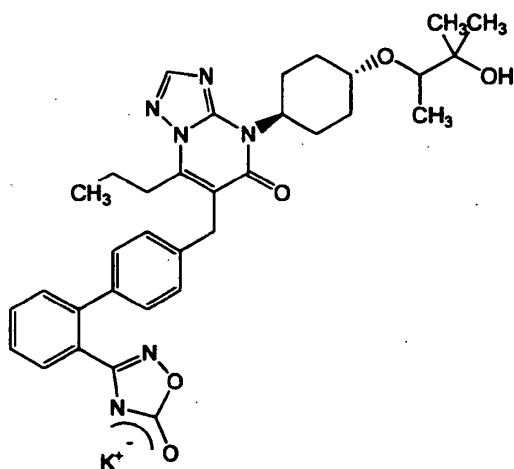
- 25 Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (0,15 g), hidrogenocarbonato de sodio (0,25 g) y dimetilsulfóxido (2 ml) se agitó a 40 °C durante 30 min, se añadió 4'-([4-[2-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-5-il]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil)bifenil-2-carbonitrilo (0,085 g), y la mezcla se agitó a 90 °C

durante 15 h. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (1 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,030 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,027 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se ajustó a pH 4 con ácido clorhídrico 1 M, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,032 g, 34 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,94 (t, J = 7,38 Hz, 3 H) 1,05 (s, 6 H) 1,42 - 1,67 (m, 2 H) 1,91 - 2,04 (m, 1 H) 2,58 - 3,06 (m, 6 H) 3,39 - 3,56 (m, 1 H) 3,91 (s, 2 H) 3,98 (s, 2 H) 4,65 (s, 1 H) 5,09 - 5,33 (m, 1 H) 7,17 - 7,26 (m, 2 H) 7,27 - 7,35 (m, 2 H) 7,38 (s, 1 H) 7,46 - 7,58 (m, 2 H) 7,60 - 7,73 (m, 2 H) 8,19 (s, 1 H) 12,39 (s a, 1 H)

Ejemplo 322

Sal de potasio de 4-[trans-4-(2-hidroxi-1,2-dimetilpropoxi)ciclohexil]-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona (tiempo de retención: corto)

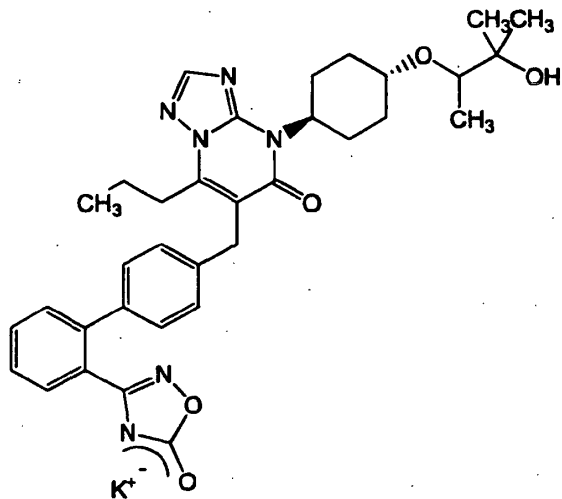


A una solución de 4-[trans-4-(2-hidroxi-1,2-dimetilpropoxi)ciclohexil]-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona (tiempo de retención: corto, 0,028 g) en tetrahidrofurano (2 ml) se añadió una solución acuosa de hidróxido de potasio 0,1 M (0,47 ml), y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se lavó con éter diisopropílico para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,020 g, 66 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,95 (t, J = 7,25 Hz, 3 H) 0,99 (s, 3 H) 1,03 (d, J = 6,22 Hz, 3 H) 1,08 (s, 3 H) 1,19 - 1,34 (m, 2 H) 1,49 - 1,77 (m, 4 H) 1,92 - 2,15 (m, 2 H) 2,41 - 2,74 (m, 2 H) 2,87 - 3,02 (m, 2 H) 3,26 (c, J = 6,22 Hz, 1 H) 3,34 - 3,45 (m, 1 H) 3,91 (s, 2 H) 4,06 (s, 1 H) 4,80 - 4,99 (m, 1 H) 7,13 - 7,26 (m, 4 H) 7,30 - 7,42 (m, 2 H) 7,43 - 7,53 (m, 2 H) 8,17 (s, 1 H)

Ejemplo 323

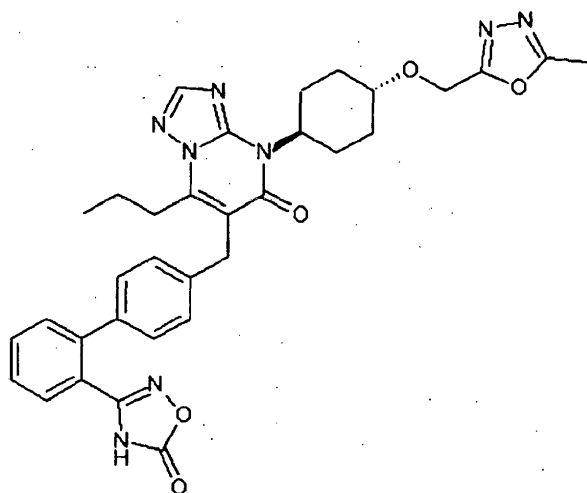
Sal de potasio de 4-[trans-4-(2-hidroxi-1,2-dimetilpropoxi)ciclohexil]-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona (tiempo de retención: largo)



- 5 A una solución de 4-[trans-4-(2-hidroxi-1,2-dimetilpropoxi)ciclohexil]-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona (tiempo de retención: largo) (0,032 g) en tetrahidrofurano (2 ml) se añadió una solución acuosa de hidróxido de potasio 0,1 M (0,53 ml), y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se lavó con éter diisopropílico para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,026 g, 74 %).
- 10 RMN de ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,95 (t, J = 7,38 Hz, 3 H) 0,99 (s, 3 H) 1,03 (d, J = 6,06 Hz, 3 H) 1,08 (s, 3 H) 1,17 - 1,42 (m, 2 H) 1,49 - 1,77 (m, 4 H) 1,93 - 2,19 (m, 2 H) 2,45 - 2,73 (m, 2 H) 2,88 - 3,00 (m, 2 H) 3,24 (c, J = 6,44 Hz, 1 H) 3,34 - 3,44 (m, 1 H) 3,91 (s, 2 H) 4,06 (s, 1 H) 4,80 - 5,05 (m, 1 H) 7,14 - 7,25 (m, 4 H) 7,27 - 7,39 (m, 2 H) 7,41 - 7,52 (m, 2 H) 8,16 (s, 1 H)

Ejemplo 324

- 15 4-{trans-4-[(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metoxi]ciclohexil}-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona



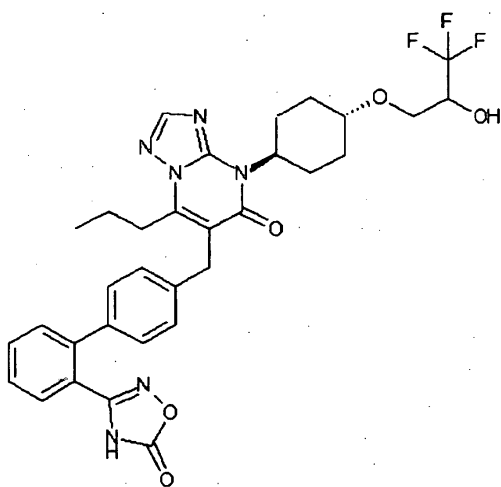
- Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (0,45 g), hidrogenocarbonato de sodio (0,72 g) y dimetilsulfóxido (5 ml) se agitó a 40 °C durante 30 min, se añadió 4'-[(4-{trans-4-[(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metoxi]ciclohexil}-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil)bifenil-2-carbonitrilo (0,24 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 15 h. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo que se obtuvo por cromatografía en columna sobre gel de sílice se disolvió en tetrahidrofurano (3 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,084 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,078 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 120 h. La mezcla de

reacción se diluyó con acetato de etilo, se ajustó a pH 4 con ácido clorhídrico 1 M, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,041 g, 15 %).

- 5 RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,93 (t, J = 7,38 Hz, 3 H) 1,21 - 1,44 (m, 2 H) 1,45 - 1,60 (m, 2 H) 1,62 - 1,81 (m, 2 H) 2,03 - 2,22 (m, 2 H) 2,43 - 2,70 (m, 5 H) 2,83 - 3,00 (m, 2 H) 3,44 - 3,57 (m, 1 H) 3,95 (s, 2 H) 4,72 (s, 2 H) 4,84 - 5,02 (m, 1 H) 7,17 - 7,25 (m, 2 H) 7,28 - 7,37 (m, 2 H) 7,46 - 7,59 (m, 2 H) 7,61 - 7,76 (m, 2 H) 8,18 (s, 1 H) 12,38 (s a, 1 H)

Ejemplo 325

- 10 6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil-4-[trans-4-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropoxi)ciclohexil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

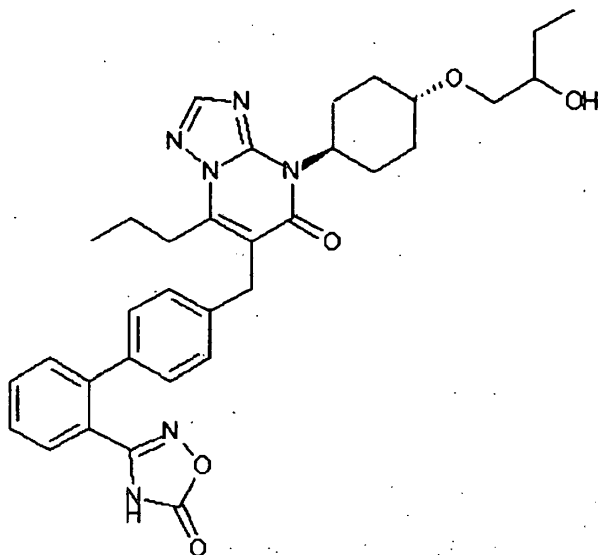


- 15 Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (0,098 g), hidrogenocarbonato de sodio (0,15 g) y dimetilsulfóxido (2 ml) se agitó a 40 °C durante 30 min, se añadió 4'-({5-oxo-7-propil-4-[trans-4-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropoxi)ciclohexil]-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo (0,054 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 15 h. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (1 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,016 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,015 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 h. Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,016 g) y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,015 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se ajustó a pH 4 con ácido clorhídrico 1 M, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,035 g, 58 %).

25 RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,93 (t, J = 7,38 Hz, 3 H) 1,23 - 1,42 (m, 2 H) 1,46 - 1,60 (m, 2 H) 1,62 - 1,78 (m, 2 H) 2,03 - 2,21 (m, 2 H) 2,52 - 2,69 (m, 2 H) 2,84 - 3,02 (m, 2 H) 3,35 - 3,48 (m, 1 H) 3,49 - 3,58 (m, 1 H) 3,60 - 3,71 (m, 1 H) 3,95 (s, 2 H) 3,99 - 4,18 (m, 1 H) 4,79 - 5,01 (m, 1 H) 6,33 (d, J = 6,82 Hz, 1 H) 7,17 - 7,25 (m, 2 H) 7,26 - 7,37 (m, 2 H) 7,41 - 7,57 (m, 2 H) 7,59 - 7,72 (m, 2 H) 8,18 (s, 1 H) 12,38 (s a, 1 H)

Ejemplo 326

4-[trans-4-(2-hidroxibutoxi)ciclohexil]-6-{{2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il}metil}-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

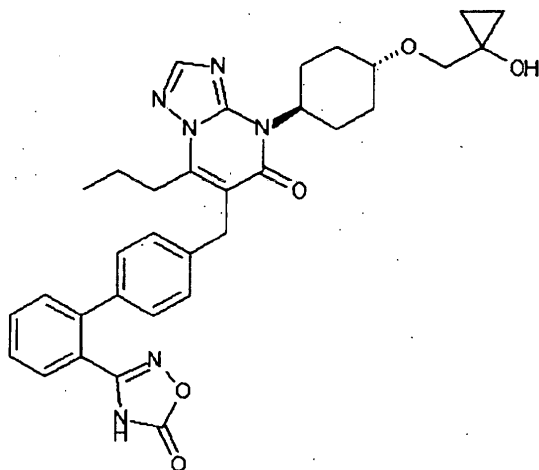


- 5 Una mezcla de 4'-({4-[trans-4-(2-hidroxibutoxi)ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo (0,48 g), 2,6-lutidina (0,21 ml), trifluorometanosulfonato de terc-butil(dimetil)sililo (0,41 ml) y tetrahidrofurano (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se añadió a ácido clorhídrico 1 M, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, el residuo obtenido se añadió a una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (0,93 g), hidrogenocarbonato de sodio (1,5 g), y dimetilsulfóxido (5 ml), que se había agitado a 40 °C durante 30 min por adelantado, y la mezcla se agitó a 90 °C durante 15 h. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (5 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,17 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,16 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se acidificó con ácido clorhídrico 1 M y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (5 ml). Se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (2,2 ml, solución de tetrahidrofurano 1,0 M), y la mezcla se agitó a 70 °C durante 44 h. La mezcla de reacción se añadió a ácido clorhídrico 1 M, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice y se recrystalizó (acetato de etilo - hexano) para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,22 g, 42 %).

- 25 RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,87 (t, J = 7,35 Hz, 3 H) 0,93 (t, J = 7,35 Hz, 3 H) 1,14 - 1,62 (m, 6 H) 1,64 - 1,77 (m, 2 H) 2,02 - 2,16 (m, 2 H) 2,51 - 2,68 (m, 2 H) 2,84 - 3,00 (m, 2 H) 3,25 - 3,37 (m, 3 H) 3,38 - 3,52 (m, 1 H) 3,95 (s, 2 H) 4,47 (d, J = 4,90 Hz, 1 H) 4,77 - 5,03 (m, 1 H) 7,18 - 7,26 (m, 2 H) 7,27 - 7,38 (m, 2 H) 7,47 - 7,59 (m, 2 H) 7,62 - 7,74 (m, 2 H) 8,18 (s, 1 H) 12,38 (s, 1 H)

Ejemplo 327

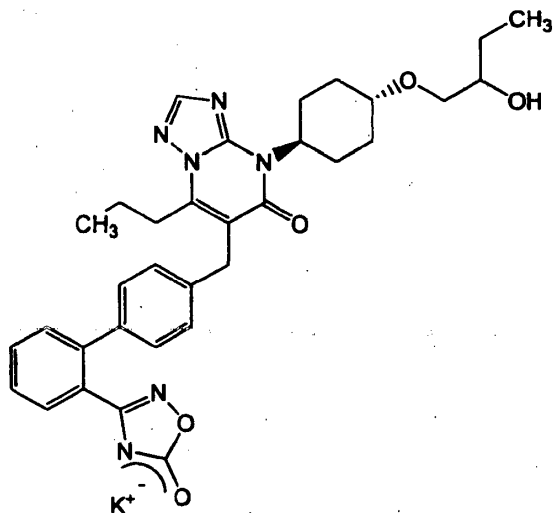
4-{trans-4-[(1-hidroxiciclopropil)metoxi]ciclohexil}-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona



- 5 Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (0,39 g), hidrogenocarbonato de sodio (0,63 g) y dimetilsulfóxido (4 ml) se agitó a 40 °C durante 30 min, se añadió 4'-[(4-{trans-4-[(1-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi]ciclopropil)metoxi]ciclohexil}-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo (0,24 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 40 h. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (3 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,073 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,067 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se ajustó a pH 4 con ácido clorhídrico 1 M, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (5 ml). Se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (0,94 ml, solución de tetrahidrofurano 1,0 M) y la mezcla se agitó a 70 °C durante 3,5 h. La mezcla de reacción se añadió a ácido clorhídrico 1 M, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,076 g, 34 %).
- 10
- 15
- 20 RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,41 - 0,49 (m, 2 H) 0,50 - 0,61 (m, 2 H) 0,93 (t, J = 7,38 Hz, 3 H) 1,20 - 1,40 (m, 2 H) 1,46 - 1,62 (m, 2 H) 1,63 - 1,80 (m, 2 H) 2,06 - 2,22 (m, 2 H) 2,52 - 2,67 (m, 2 H) 2,87 - 3,01 (m, 2 H) 3,34 - 3,42 (m, 1 H) 3,44 (s, 2 H) 3,96 (s, 2 H) 4,74 - 5,04 (m, 1 H) 5,27 (s, 1 H) 7,18 - 7,26 (m, 2 H) 7,28 - 7,36 (m, 2 H) 7,45 - 7,60 (m, 2 H) 7,62 - 7,73 (m, 2 H) 8,18 (s, 1 H) 12,39 (s, 1 H)

Ejemplo 328

Sal de potasio de 4-[trans-4-(2-hidroxibutoxi)ciclohexil]-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

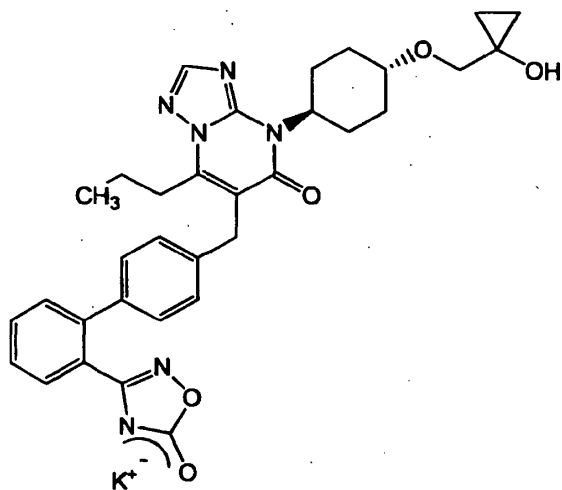


- 5 A una solución de 4-[trans-4-(2-hidroxibutoxi)ciclohexil]-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona (0,050 g) en tetrahidrofurano (2 ml) se añadió una solución acuosa de hidróxido de potasio 0,1 M (0,83 ml), y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se lavó con éter diisopropílico para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,049 g, 92 %).

- 10 RMN de ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,87 (t, $J = 7,54$ Hz, 3 H) 0,94 (t, $J = 7,35$ Hz, 3 H) 1,16 - 1,80 (m, 8 H) 2,02 - 2,17 (m, 2 H) 2,53 - 2,68 (m, 2 H) 2,88 - 3,02 (m, 2 H) 3,22 - 3,37 (m, 3 H) 3,37 - 3,49 (m, 1 H) 3,92 (s, 2 H) 4,46 (d, $J = 4,90$ Hz, 1 H) 4,80 - 5,03 (m, 1 H) 7,22 (s, 4 H) 7,32 - 7,45 (m, 2 H) 7,46 - 7,58 (m, 2 H) 8,17 (s, 1 H)

Ejemplo 329

Sal de potasio de 4-{trans-4-[(1-hidroxiciclopropil)metoxi]ciclohexil}-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

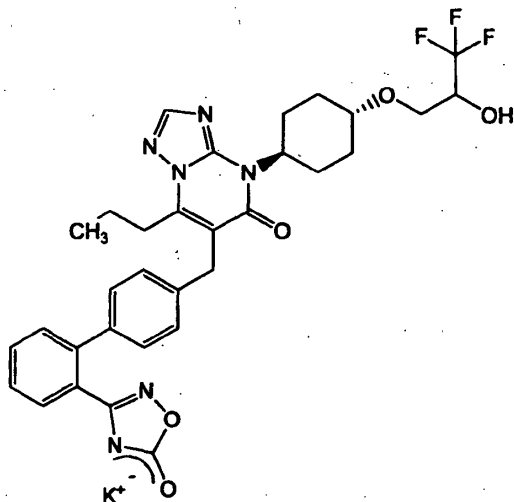


- 15 A una solución de 4-{trans-4-[(1-hidroxiciclopropil)metoxi]ciclohexil}-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona (0,048 g) en tetrahidrofurano (2 ml) se añadió una solución acuosa de hidróxido de potasio 0,1 M (0,80 ml), y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se lavó con éter diisopropílico para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,043 g, 84 %).

- 20 RMN de ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,42 - 0,50 (m, 2 H) 0,51 - 0,60 (m, 2 H) 0,95 (t, $J = 7,25$ Hz, 3 H) 1,18 - 1,40 (m, 2 H) 1,49 - 1,78 (m, 4 H) 2,02 - 2,20 (m, 2 H) 2,52 - 2,69 (m, 2 H) 2,86 - 3,04 (m, 2 H) 3,37 - 3,41 (m, 1 H) 3,44 (s, 2 H) 3,91 (s, 2 H) 4,82 - 5,03 (m, 1 H) 5,27 (s, 1 H) 7,13 - 7,26 (m, 4 H) 7,30 - 7,40 (m, 2 H) 7,41 - 7,54 (m, 2 H) 8,17 (s, 1 H)

Ejemplo 330

Sal de potasio de 6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil-4-[trans-4-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropoxi)ciclohexil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

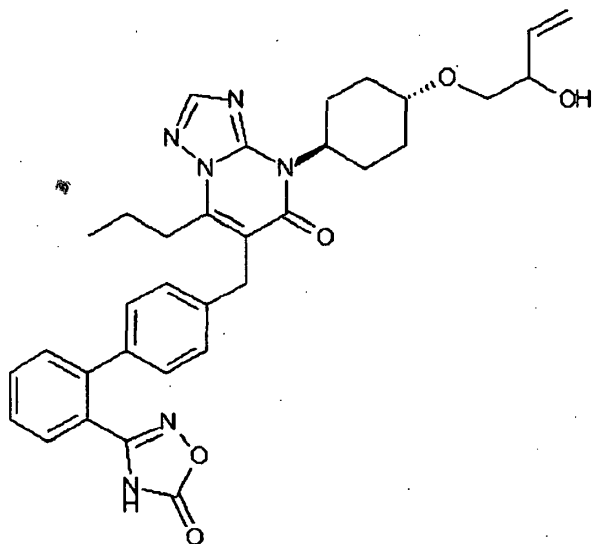


- 5 A una solución de 6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil-4-[trans-4-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropoxi)ciclohexil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona (0,021 g) en tetrahidrofurano (2 ml) se añadió una solución acuosa de hidróxido de potasio 0,1 M (0,33 ml), y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se lavó con éter diisopropílico para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,015 g, 67 %).

- 10 RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,95 (t, J = 7,35 Hz, 3 H) 1,20 - 1,34 (m, 2 H) 1,51 - 1,80 (m, 4 H) 2,02 - 2,18 (m, 2 H) 2,53 - 2,70 (m, 2 H) 2,88 - 3,02 (m, 2 H) 3,35 - 3,46 (m, 1 H) 3,47 - 3,58 (m, 1 H) 3,60 - 3,71 (m, 1 H) 3,91 (s, 2 H) 4,02 - 4,18 (m, 1 H) 4,79 - 5,04 (m, 1 H) 6,32 (d, J = 6,59 Hz, 1 H) 7,14 - 7,26 (m, 4 H) 7,28 - 7,41 (m, 2 H) 7,42 - 7,57 (m, 2 H) 8,16 (s, 1 H)

Ejemplo 331

- 15 4-{trans-4-[(2-hidroxibut-3-en-1-il)oxi]ciclohexil}-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona



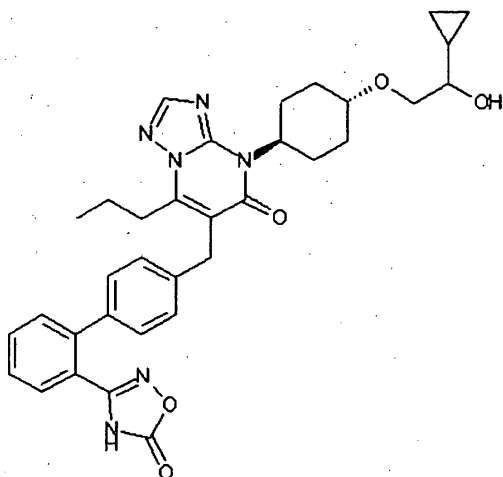
- 20 Una mezcla de 4'-[(4-{trans-4-[(2-hidroxibut-3-en-1-il)oxi]ciclohexil}-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo (0,33 g), 2,6-lutidina (0,18 ml), trifluorometanosulfonato de terc-butil(dimetil)sililo (0,35 ml) y tetrahidrofurano (4 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se añadió a ácido clorhídrico 1 M, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con hidrogenocarbonato de sodio saturado y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, el residuo obtenido se añadió a una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (0,63 g), hidrogenocarbonato de sodio (1,0 g), y dimetilsulfóxido (5 ml), que se había

agitado a 40 °C durante 30 min por adelantado, y la mezcla se agitó a 90 °C durante 20 h. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (4 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,11 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,10 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se acidificó con ácido clorhídrico 1 M y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (5 ml). Se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (1,5 ml, solución de tetrahidrofurano 1,0 M), y la mezcla se agitó a 70 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se añadió a ácido clorhídrico 1 M, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice y HPLC y se recrystalizó (acetato de etilo - éter diisopropílico) para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,040 g, 9 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,93 (t, J = 7,35 Hz, 3 H) 1,20 - 1,42 (m, 2 H) 1,48 - 1,63 (m, 2 H) 1,64 - 1,79 (m, 2 H) 2,03 - 2,20 (m, 2 H) 2,53 - 2,67 (m, 2 H) 2,85 - 2,99 (m, 2 H) 3,32 - 3,40 (m, 3 H) 3,95 (s, 2 H) 4,00 - 4,13 (m, 1 H) 4,87 (d, J = 4,90 Hz, 1 H) 4,89 - 4,99 (m, 1 H) 5,01 - 5,12 (m, 1 H) 5,19 - 5,31 (m, 1 H) 5,78 - 5,94 (m, 1 H) 7,18 - 7,25 (m, 2 H) 7,26 - 7,33 (m, 2 H) 7,44 - 7,58 (m, 2 H) 7,60 - 7,72 (m, 2 H) 8,18 (s, 1 H) 12,36 (s a, 1 H)

Ejemplo 332

4-[trans-4-(2-ciclopropil-2-hidroxietoxi)ciclohexil]-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

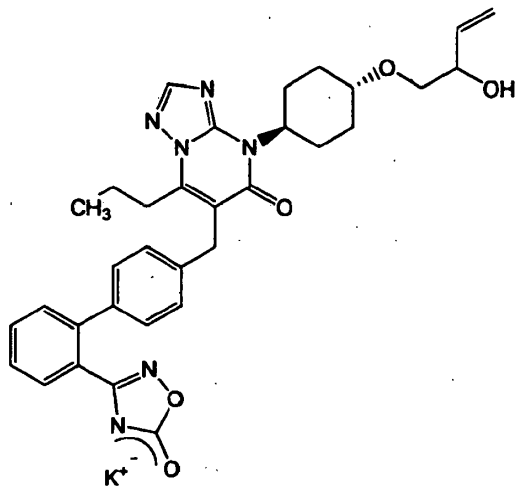


Una mezcla de 4'-({4-[trans-4-(2-ciclopropil-2-hidroxietoxi)ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo (0,17 g), 2,6-lutidina (0,072 ml), trifluorometanosulfonato de terc-butil(dimetil)sililo (0,14 ml) y tetrahidrofurano (4 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se añadió a ácido clorhídrico 1 M, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo obtenido se añadió a una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (0,32 g), hidrogenocarbonato de sodio (0,52 g), y dimetilsulfóxido (5 ml), que se había agitado a 40 °C durante 30 min por adelantado, y la mezcla se agitó a 90 °C durante 15 h. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (4 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,060 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,055 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se acidificó con ácido clorhídrico 1 M y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (5 ml). Se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (0,78 ml, solución de tetrahidrofurano 1,0 M), y la mezcla se agitó a 70 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se añadió a ácido clorhídrico 1 M, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,11 g, 62 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,17 - 0,27 (m, 2 H) 0,29 - 0,39 (m, 2 H) 0,73 - 0,87 (m, 1 H) 0,92 (t, J = 7,19 Hz, 3 H) 1,18 - 1,40 (m, 2 H) 1,45 - 1,61 (m, 2 H) 1,62 - 1,77 (m, 2 H) 2,03 - 2,21 (m, 2 H) 2,53 - 2,69 (m, 2 H) 2,87 - 2,99 (m, 2 H) 3,01 - 3,13 (m, 1 H) 3,33 - 3,51 (m, 3 H) 3,96 (s, 2 H) 4,47 (d, J = 4,92 Hz, 1 H) 4,77 - 5,03 (m, 1 H) 7,16 - 7,24 (m, 2 H) 7,27 - 7,35 (m, 2 H) 7,46 - 7,59 (m, 2 H) 7,62 - 7,74 (m, 2 H) 8,18 (s, 1 H) 12,37 (s, 1 H)

Ejemplo 333

Sal de potasio de 4-[trans-4-[(2-hidroxibut-3-en-1-il)oxi]ciclohexil]-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

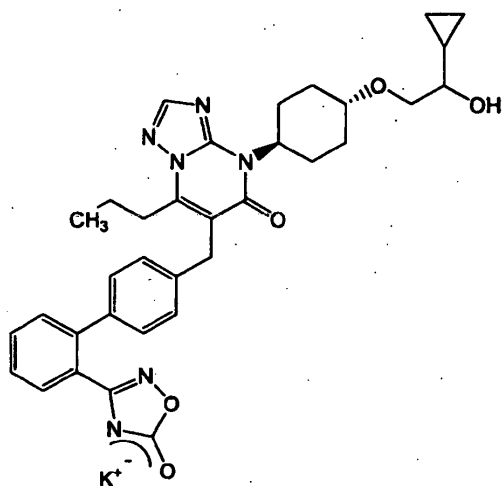


- 5 A una solución de 4-[trans-4-[(2-hidroxibut-3-en-1-il)oxi]ciclohexil]-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona (0,023 g) en tetrahidrofurano (2 ml) se añadió una solución acuosa de hidróxido de potasio 0,1 M (0,38 ml), y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se lavó con éter diisopropílico para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,018 g, 75 %).

- 10 RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,95 (t, J = 7,19 Hz, 3 H) 1,18 - 1,37 (m, 2 H) 1,48 - 1,80 (m, 4 H) 1,99 - 2,21 (m, 2 H) 2,53 - 2,66 (m, 2 H) 2,87 - 3,01 (m, 1 H) 3,23 - 3,42 (m, 4 H) 3,92 (s, 2 H) 4,01 - 4,15 (m, 1 H) 4,80 - 4,99 (m, 2 H) 5,01 - 5,12 (m, 1 H) 5,19 - 5,32 (m, 1 H) 5,86 (ddd, J = 17,42, 10,60, 4,92 Hz, 1 H) 7,21 (s, 4 H) 7,29 - 7,42 (m, 2 H) 7,43 - 7,54 (m, 2 H) 8,17 (s, 1 H)

Ejemplo 334

- 15 Sal de potasio de 4-[trans-4-(2-ciclopropil-2-hidroxietoxi)ciclohexil]-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

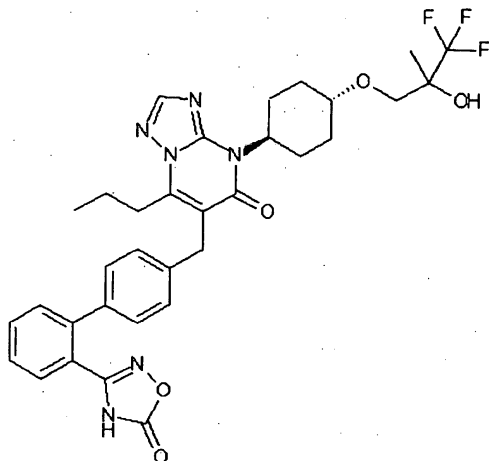


- 20 A una solución de 4-[trans-4-(2-ciclopropil-2-hidroxietoxi)ciclohexil]-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona (0,093 g) en tetrahidrofurano (2 ml) se añadió una solución acuosa de hidróxido de potasio 0,1 M (1,5 ml), y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se lavó con éter diisopropílico para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,093 g, 93 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,12 - 0,42 (m, 4 H) 0,70 - 0,88 (m, 1 H) 0,95 (t, J = 7,19 Hz, 3 H) 1,18 - 1,38 (m, 2 H) 1,48 - 1,83 (m, 4 H) 1,97 - 2,19 (m, 2 H) 2,53 - 2,70 (m, 2 H) 2,86 - 3,00 (m, 2 H) 3,02 - 3,14 (m, 1 H) 3,21 - 3,51 (m, 3 H) 3,91 (s, 2 H) 4,37 - 4,59 (m, 1 H) 4,83 - 5,04 (m, 1 H) 7,13 - 7,26 (m, 4 H) 7,28 - 7,41 (m, 2 H) 7,42 - 7,56 (m, 2 H) 8,17 (s, 1 H)

Ejemplo 335

6-{{2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il}metil}-7-propil-4-[trans-4-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metilpropoxi)ciclohexil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona



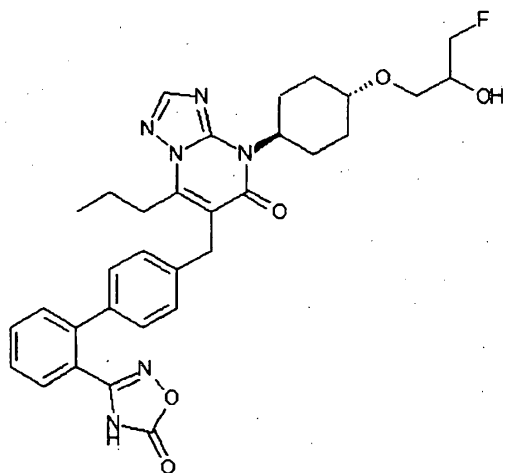
- 5 Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (0,16 g), hidrogenocarbonato de sodio (0,26 g) y dimetilsulfóxido (3 ml) se agitó a 40 °C durante 30 min, se añadió 4'-({5-oxo-7-propil-4-[trans-4-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metilpropoxi)ciclohexil]-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo (0,092 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 19 h. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro.
- 10 El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (3 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,031 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,028 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se añadió ácido clorhídrico 1 M, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por
- 15 cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,063 g, 62 %).

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,92 (t, J = 7,38 Hz, 3 H) 1,18 - 1,41 (m, 5 H) 1,46 - 1,81 (m, 4 H) 2,02 - 2,21 (m, 2 H) 2,52 - 2,69 (m, 2 H) 2,82 - 3,02 (m, 2 H) 3,28 - 3,42 (m, 1 H) 3,43 - 3,49 (m, 1 H) 3,51 - 3,60 (m, 1 H) 3,95 (s, 2 H) 4,80 - 5,00 (m, 1 H) 5,93 (s, 1 H) 7,17 - 7,24 (m, 2 H) 7,27 - 7,36 (m, 2 H) 7,45 - 7,59 (m, 2 H) 7,61 - 7,73 (m, 2 H) 8,18 (s, 1 H) 12,37 (s, 1 H)

20

Ejemplo 336

4-[trans-4-(3-fluoro-2-hidroxi-2-propoxi)ciclohexil]-6-{{2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il}metil}-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona



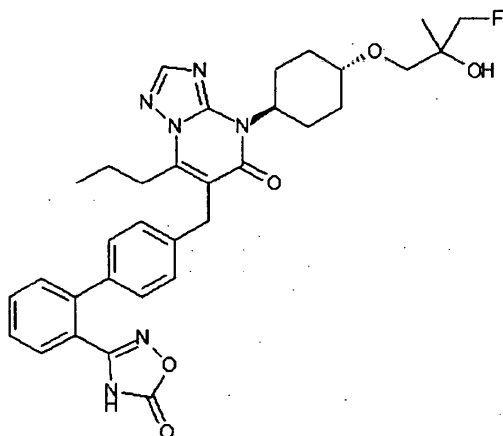
- 25 Una mezcla de 4'-({4-[trans-4-(3-fluoro-2-hidroxi-2-propoxi)ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo (0,088 g), 2,6-lutidina (0,038 ml), trifluorometanosulfonato de terc-butil(dimetil)sililo (0,075 ml) y tetrahidrofurano (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de

reacción se añadió a ácido clorhídrico 1 M, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, el residuo obtenido se añadió a una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (0,17 g), hidrogenocarbonato de sodio (0,27 g), y dimetilsulfóxido (3 ml), que se había agitado a 40 °C durante 30 min por adelantado, y la mezcla se agitó a 90 °C durante 12 h. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (2 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,032 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,029 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se ajustó a pH 4 con ácido clorhídrico 1 M, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (3 ml). Se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (0,40 ml, solución de tetrahidrofurano 1,0 M), y la mezcla se agitó a 70 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se añadió a ácido clorhídrico 1 M, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,061 g, 62 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,92 (t, J = 7,38 Hz, 3 H) 1,17 - 1,40 (m, 2 H) 1,45 - 1,63 (m, 2 H) 1,63 - 1,81 (m, 2 H) 2,01 - 2,17 (m, 2 H) 2,52 - 2,67 (m, 2 H) 2,85 - 3,03 (m, 2 H) 3,33 - 3,39 (m, 1 H) 3,42 (d, J = 5,68 Hz, 2 H) 3,65 - 3,87 (m, 1 H) 3,95 (s, 2 H) 4,28 (ddd, J = 23,10, 9,47, 3,41 Hz, 1 H) 4,44 (ddd, J = 23,10, 9,47, 3,41 Hz, 1 H) 4,77 - 5,00 (m, 1 H) 5,12 (d, J = 5,30 Hz, 1 H) 7,18 - 7,25 (m, 2 H) 7,26 - 7,36 (m, 2 H) 7,46 - 7,59 (m, 2 H) 7,61 - 7,76 (m, 2 H) 8,18 (s, 1 H) 12,37 (s, 1 H)

Ejemplo 337

4-[trans-4-(3-fluoro-2-hidroxi-2-metilpropoxi)ciclohexil]-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

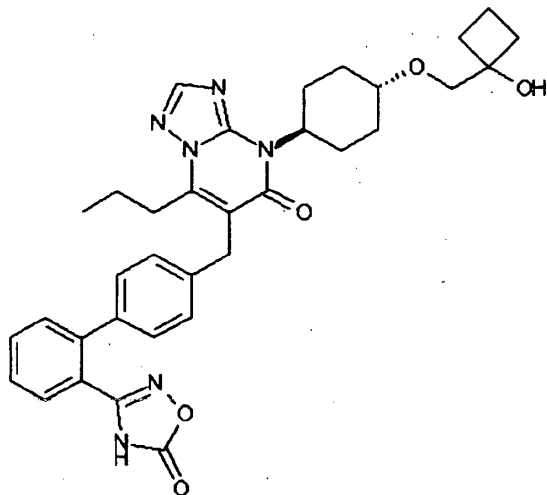


Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (0,18 g), hidrogenocarbonato de sodio (0,30 g) y dimetilsulfóxido (3 ml) se agitó a 40 °C durante 30 min, se añadió 4'-([4-[trans-4-(3-fluoro-2-hidroxi-2-metilpropoxi)ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil)bifenil-2-carbonitrilo (0,10 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 24 h. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (2 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,036 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,033 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se neutralizó con ácido clorhídrico 1 M y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,078 g, 70 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,92 (t, J = 7,19 Hz, 3 H) 1,06 (d, J = 2,27 Hz, 3 H) 1,20 - 1,37 (m, 2 H) 1,44 - 1,79 (m, 4 H) 2,01 - 2,19 (m, 2 H) 2,52 - 2,67 (m, 2 H) 2,84 - 3,00 (m, 2 H) 3,22 - 3,43 (m, 3 H) 3,95 (s, 2 H) 4,19 (d, J = 47,71 Hz, 2 H) 4,77 (s, 1 H) 4,82 - 5,06 (m, 1 H) 7,16 - 7,25 (m, 2 H) 7,27 - 7,36 (m, 2 H) 7,45 - 7,59 (m, 2 H) 7,62 - 7,74 (m, 2 H) 8,18 (s, 1 H) 12,37 (s, 1 H)

Ejemplo 338

4-{trans-4-[(1-hidroxiciclobutil)metoxi]ciclohexil}-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

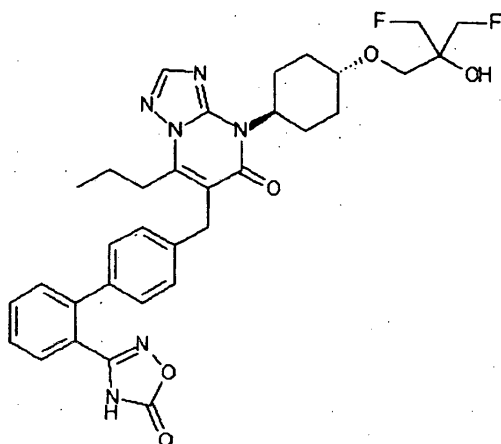


- 5 Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (0,18 g), hidrogenocarbonato de sodio (0,29 g) y dimetilsulfóxido (4 ml) se agitó a 40 °C durante 30 min, se añadió 4'-[4-{trans-4-[(1-hidroxiciclobutil)metoxi]ciclohexil}-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo (0,095 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (2 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,034 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,031 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se ajustó a pH 4 con ácido clorhídrico 1 M, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,048 g, 46 %).

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,93 (t, J = 7,16 Hz, 3 H) 1,21 - 2,04 (m, 12 H) 2,07 - 2,20 (m, 2 H) 2,52 - 2,71 (m, 2 H) 2,87 - 3,01 (m, 2 H) 3,34 - 3,45 (m, 3 H) 3,96 (s, 2 H) 4,84 (s, 1 H) 4,86 - 5,01 (m, 1 H) 7,18 - 7,25 (m, 2 H) 7,27 - 7,36 (m, 2 H) 7,45 - 7,59 (m, 2 H) 7,61 - 7,73 (m, 2 H) 8,18 (s, 1 H) 12,30 (s a, 1 H)

Ejemplo 339

- 20 4-{trans-4-[3-fluoro-2-(fluorometil)-2-hidroxipropoxi]ciclohexil}-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona



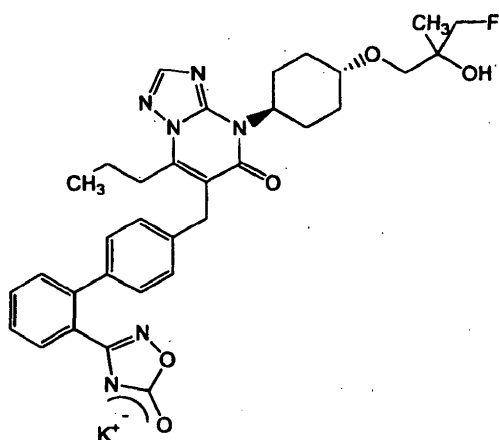
- 25 Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (0,29 g), hidrogenocarbonato de sodio (0,47 g) y dimetilsulfóxido (4 ml) se agitó a 40 °C durante 30 min, se añadió 4'-[4-{trans-4-[3-fluoro-2-(fluorometil)-2-hidroxipropoxi]ciclohexil}-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo (0,16 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 24 h y, a continuación, a temperatura ambiente durante 34 h. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y

se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (2 ml). Se añadieron N,N'-carbonyldiimidazol (0,055 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,051 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se ajustó a pH 4 con ácido clorhídrico 1 M, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,10 g, 61 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,92 (t, J = 7,35 Hz, 3 H) 1,21 - 1,39 (m, 2 H) 1,44 - 1,77 (m, 4 H) 2,04 - 2,18 (m, 2 H) 2,52 - 2,68 (m, 2 H) 2,86 - 3,00 (m, 2 H) 3,26 - 3,40 (m, 1 H) 3,45 (s, 2 H) 3,95 (s, 2 H) 4,36 (d, J = 47,47 Hz, 4 H) 4,82 - 5,00 (m, 1 H) 5,35 (s, 1 H) 7,16 - 7,26 (m, 2 H) 7,27 - 7,34 (m, 2 H) 7,46 - 7,60 (m, 2 H) 7,62 - 7,74 (m, 2 H) 8,18 (s, 1 H) 12,37 (s, 1 H)

Ejemplo 340

Sal de potasio de 4-[trans-4-(3-fluoro-2-hidroxi-2-metilpropoxi)ciclohexil]-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

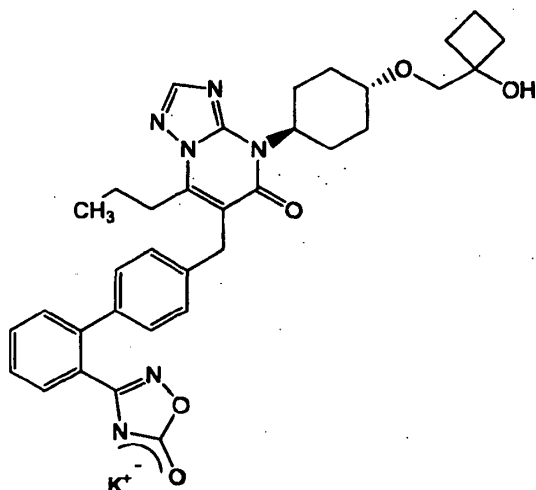


A una solución de 4-[trans-4-(3-fluoro-2-hidroxi-2-metilpropoxi)ciclohexil]-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona (0,052 g) en tetrahidrofurano (2 ml) se añadió una solución acuosa de hidróxido de potasio 0,1 M (0,85 ml), y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se lavó con éter diisopropílico para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,038 g, 68 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,94 (t, J = 7,25 Hz, 3 H) 1,06 (d, J = 2,07 Hz, 3 H) 1,19 - 1,38 (m, 2 H) 1,47 - 1,84 (m, 4 H) 1,98 - 2,17 (m, 2 H) 2,52 - 2,67 (m, 2 H) 2,87 - 3,01 (m, 2 H) 3,20 - 3,42 (m, 3 H) 3,93 (s, 2 H) 4,19 (d, J = 47,85 Hz, 2 H) 4,77 (s, 1 H) 4,81 - 5,01 (m, 1 H) 7,16 - 7,27 (m, 4 H) 7,34 - 7,47 (m, 2 H) 7,49 - 7,58 (m, 2 H) 8,17 (s, 1 H)

Ejemplo 341

Sal de potasio de 4-[trans-4-[(1-hidroxiciclobutil)metoxi]ciclohexil]-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

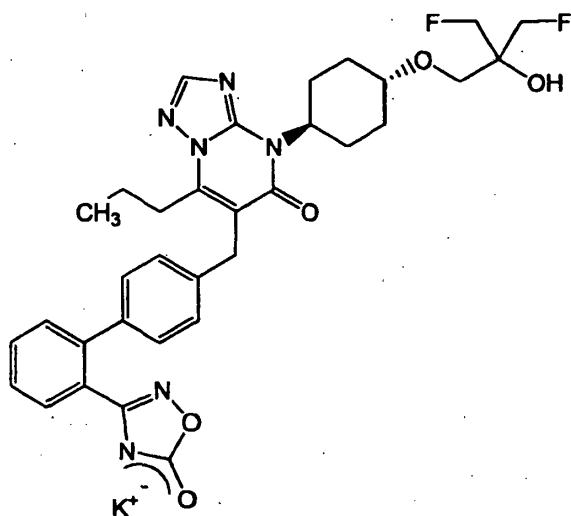


A una solución de 4-{trans-4-[(1-hidroxiciclobutil)metoxi]ciclohexil}-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona (0,030 g) en tetrahidrofurano (2 ml) se añadió una solución acuosa de hidróxido de potasio 0,1 M (0,49 ml), y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se lavó con éter diisopropílico para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,020 g, 63 %).

- 5 RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,94 (t, J = 7,35 Hz, 3 H) 1,18 - 2,23 (m, 14 H) 2,53 - 2,67 (m, 2 H) 2,89 - 3,01 (m, 2 H) 3,33 - 3,43 (m, 3 H) 3,93 (s, 2 H) 4,83 (s, 1 H) 4,85 - 4,99 (m, 1 H) 7,22 (s, 4 H) 7,33 - 7,46 (m, 2 H) 7,47 - 7,57 (m, 2 H) 8,17 (s, 1 H)

Ejemplo 342

- 10 Sal de potasio de 4-{trans-4-[3-fluoro-2-(fluorometil)-2-hidroxipropoxi]ciclohexil}-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

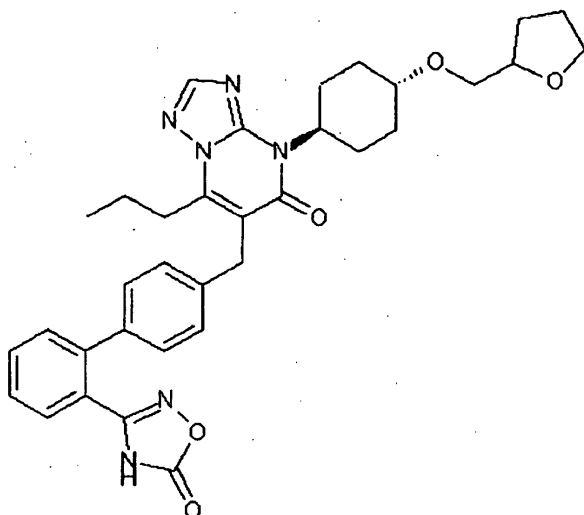


- 15 A una solución de 4-{trans-4-[3-fluoro-2-(fluorometil)-2-hidroxipropoxi]ciclohexil}-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona (0,081 g) en tetrahidrofurano (2 ml) se añadió una solución acuosa de hidróxido de potasio 0,1 M (1,2 ml), y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se lavó con éter diisopropílico para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,063 g, 73 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,94 (t, J = 7,35 Hz, 3 H) 1,20 - 1,39 (m, 2 H) 1,46 - 1,82 (m, 4 H) 2,00 - 2,20 (m, 2 H) 2,52 - 2,67 (m, 2 H) 2,87 - 3,02 (m, 2 H) 3,33 - 3,40 (m, 1 H) 3,45 (s, 2 H) 3,93 (s, 2 H) 4,36 (d, J = 47,47 Hz, 4 H) 4,81 - 5,00 (m, 1 H) 5,35 (s, 1 H) 7,22 (s, 4 H) 7,32 - 7,46 (m, 2 H) 7,47 - 7,57 (m, 2 H) 8,17 (s, 1 H)

20 Ejemplo 343

6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil-4-[trans-4-(tetrahidrofuran-2-ilmetoxi)ciclohexil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

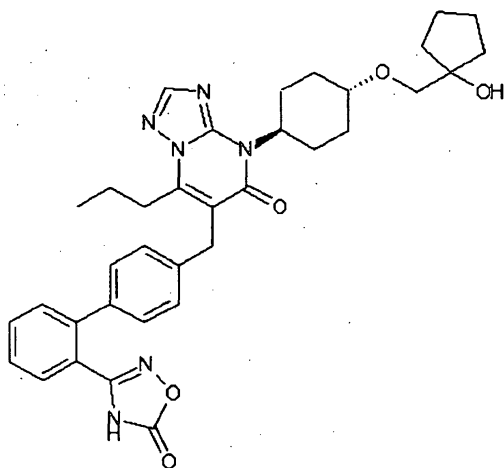


Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (0,24 g), hidrogenocarbonato de sodio (0,39 g) y dimetilsulfóxido (5 ml) se agitó a 40 °C durante 30 min, se añadió 4'-([5-oxo-7-propil-4-[trans-4-(tetrahidrofuran-2-ilmetoxi)ciclohexil]-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil)bifenil-2-carbonitrilo (0,12 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 15 h. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (2 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,045 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,042 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se ajustó a pH 4 con ácido clorhídrico 1 M, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice y HPLC para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,062 g, 43 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,92 (t, J = 7,25 Hz, 3 H) 1,18 - 1,98 (m, 10 H) 2,02 - 2,18 (m, 2 H) 2,52 - 2,68 (m, 2 H) 2,87 - 3,01 (m, 2 H) 3,25 - 3,48 (m, 3 H) 3,56 - 3,66 (m, 1 H) 3,68 - 3,80 (m, 1 H) 3,83 - 3,93 (m, 1 H) 3,95 (s, 2 H) 4,79 - 5,02 (m, 1 H) 7,18 - 7,26 (m, 2 H) 7,28 - 7,35 (m, 2 H) 7,47 - 7,59 (m, 2 H) 7,61 - 7,75 (m, 2 H) 8,18 (s, 1 H) 12,37 (s, 1 H)

Ejemplo 344

4-{trans-4-[(1-hidroxiciclopentil)metoxi]ciclohexil}-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

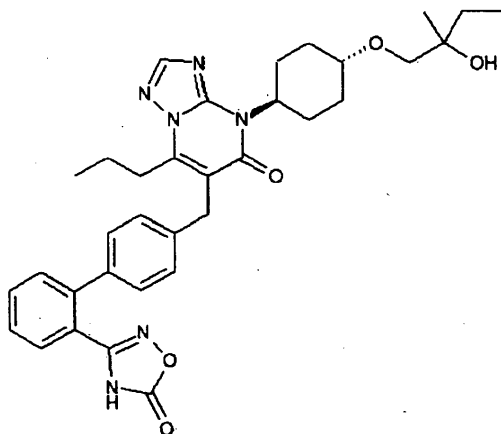


Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (0,050 g), hidrogenocarbonato de sodio (0,081 g) y dimetilsulfóxido (2 ml) se agitó a 40 °C durante 30 min, se añadió 4'-[4-{trans-4-[(1-hidroxiciclopentil)metoxi]ciclohexil}-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo (0,026 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 24 h y, a continuación, a temperatura ambiente durante 58 h. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (1 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,010 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,0090 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se ajustó a pH 4 con ácido clorhídrico 1 M, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,0070 g, 23 %).

RMN de ^1H (300 MHz, CLOROFORMO- d) δ 1,08 (t, J = 7,35 Hz, 3 H) 1,34 - 1,89 (m, 14 H) 2,09 - 2,26 (m, 2 H) 2,55 - 2,78 (m, 2 H) 2,99 - 3,14 (m, 2 H) 3,33 - 3,54 (m, 3 H) 3,98 (s, 2 H) 4,90 - 5,14 (m, 1 H) 7,21 - 7,29 (m, 2 H) 7,30 - 7,37 (m, 2 H) 7,40 (dd, J = 7,63, 1,04 Hz, 1 H) 7,45 - 7,53 (m, 1 H) 7,57 - 7,65 (m, 1 H) 7,85 (dd, J = 7,72, 1,13 Hz, 1 H) 7,91 (s, 1 H)

Ejemplo 345

4-[trans-4-(2-hidroxi-2-metilbutoxi)ciclohexil]-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona



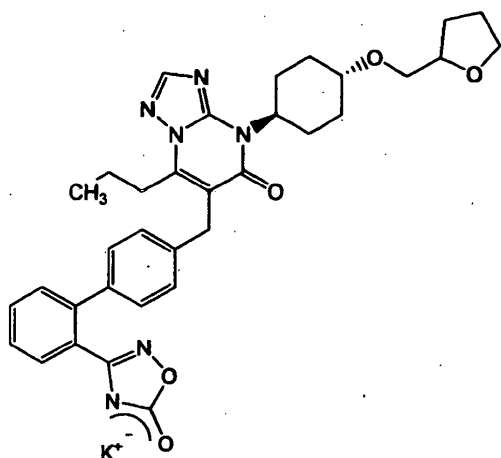
- 5 Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (0,11 g), hidrogenocarbonato de sodio (0,18 g) y dimetilsulfóxido (3 ml) se agitó a 40 °C durante 30 min, se añadió 4'-([4-[trans-4-(2-hidroxi-2-metilbutoxi)ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil)bifenil-2-carbonitrilo (0,060 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 24 h y, a continuación, a temperatura ambiente durante 35 h.

- 10 Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (1 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,021 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,019 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se ajustó a pH 4 con ácido clorhídrico 1 M y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,049 g, 73 %).

- 20 RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,81 (t, J = 7,54 Hz, 3 H) 0,92 (t, J = 7,35 Hz, 3 H) 1,02 (s, 3 H) 1,21 - 1,32 (m, 2 H) 1,37 (c, J = 7,35 Hz, 2 H) 1,47 - 1,61 (m, 2 H) 1,63 - 1,77 (m, 2 H) 2,03 - 2,18 (m, 2 H) 2,52 - 2,67 (m, 2 H) 2,87 - 2,99 (m, 2 H) 3,15 - 3,26 (m, 2 H) 3,27 - 3,37 (m, 1 H) 3,95 (s, 2 H) 4,06 (s, 1 H) 4,75 - 5,04 (m, 1 H) 7,14 - 7,25 (m, 2 H) 7,26 - 7,36 (m, 2 H) 7,47 - 7,60 (m, 2 H) 7,61 - 7,77 (m, 2 H) 8,18 (s, 1 H) 12,37 (s, 1 H)

Ejemplo 346

Sal de potasio de 6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil-4-[trans-4-(tetrahidrofuran-2-ilmetoxi)ciclohexil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

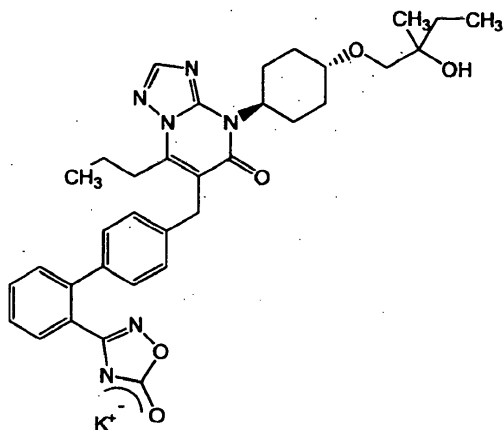


- 25 A una solución de 6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil-4-[trans-4-(tetrahidrofuran-2-ilmetoxi)ciclohexil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona (0,042 g) en tetrahidrofurano (2 ml) se añadió una solución acuosa de hidróxido de potasio 0,1 M (0,68 ml), y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se lavó con éter diisopropílico para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,027 g, 62 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,95 (t, J = 7,19 Hz, 3 H) 1,17 - 1,35 (m, 2 H) 1,45 - 1,96 (m, 8 H) 2,00 - 2,17 (m, 2 H) 2,52 - 2,68 (m, 2 H) 2,87 - 3,02 (m, 2 H) 3,34 - 3,48 (m, 3 H) 3,54 - 3,66 (m, 1 H) 3,67 - 3,79 (m, 1 H) 3,82 - 3,99 (m, 3 H) 4,78 - 5,04 (m, 1 H) 7,10 - 7,27 (m, 4 H) 7,29 - 7,55 (m, 4 H) 8,16 (s, 1 H)

Ejemplo 347

- 5 Sal de potasio de 4-[trans-4-(2-hidroxi-2-metilbutoxi)ciclohexil]-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

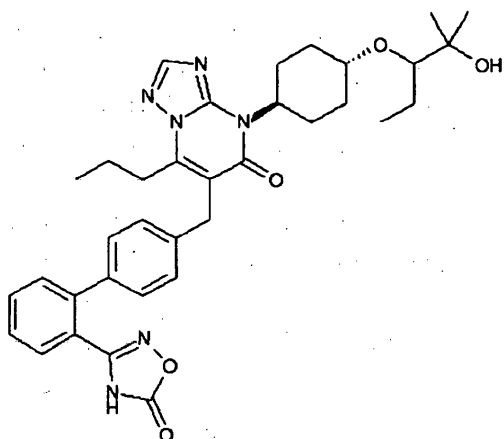


- 10 A una solución de 4-[trans-4-(2-hidroxi-2-metilbutoxi)ciclohexil]-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona (0,026 g) en tetrahidrofurano (2 ml) se añadió una solución acuosa de hidróxido de potasio 0,1 M (0,43 ml), y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se lavó con éter diisopropílico para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,022 g, 77 %).

- 15 RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,81 (t, J = 7,57 Hz, 3 H) 0,95 (t, J = 7,19 Hz, 3 H) 1,01 (s, 3 H) 1,18 - 1,47 (m, 4 H) 1,51 - 1,83 (m, 4 H) 1,99 - 2,19 (m, 2 H) 2,52 - 2,69 (m, 2 H) 2,86 - 3,04 (m, 2 H) 3,18 (d, J = 9,09 Hz, 1 H) 3,24 (d, J = 9,09 Hz, 1 H) 3,27 - 3,31 (m, 1 H) 3,91 (s, 2 H) 4,06 (s, 1 H) 4,82 - 5,03 (m, 1 H) 7,14 - 7,27 (m, 4 H) 7,29 - 7,54 (m, 4 H) 8,16 (s, 1 H)

Ejemplo 348

4-[trans-4-(1-etil-2-hidroxi-2-metilpropoxi)ciclohexil]-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona



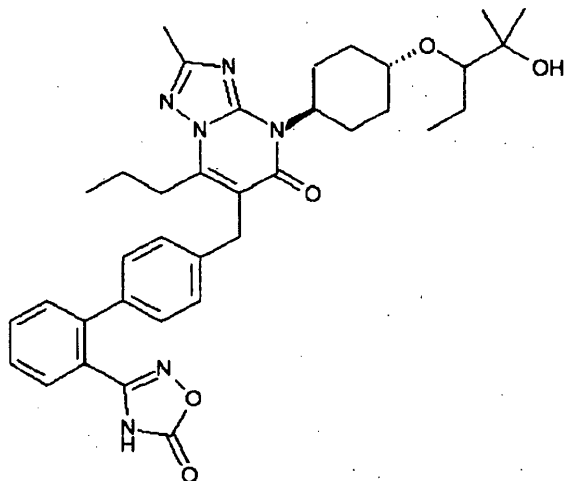
- 20 Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (0,23 g), hidrogenocarbonato de sodio (0,37 g) y dimetilsulfóxido (5 ml) se agitó a 40 °C durante 30 min, se añadió 4'-((4-[trans-4-(1-etil-2-hidroxi-2-metilpropoxi)ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil)bifenil-2-carbonitrilo (0,12 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 11 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice.
- 25 Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,044 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,040 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se ajustó a pH 4 con ácido clorhídrico 1 M, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice.

para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,080 g, 56 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,85 - 0,98 (m, 6 H) 1,02 (s, 3 H) 1,08 (s, 3 H) 1,13 - 1,79 (m, 8 H) 2,01 - 2,23 (m, 2 H) 2,52 - 2,65 (m, 2 H) 2,86 - 2,98 (m, 2 H) 3,03 (dd, $J = 8,95, 2,73$ Hz, 1 H) 3,44 - 3,63 (m, 1 H) 3,95 (s, 2 H) 4,11 (s, 1 H) 4,76 - 5,03 (m, 1 H) 7,18 - 7,26 (m, 2 H) 7,27 - 7,35 (m, 2 H) 7,46 - 7,59 (m, 2 H) 7,62 - 7,79 (m, 2 H) 8,18 (s, 1 H) 12,38 (s, 1 H)

Ejemplo 349

4-[trans-4-(1-etil-2-hidroxi-2-metilpropoxi)ciclohexil]-2-metil-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

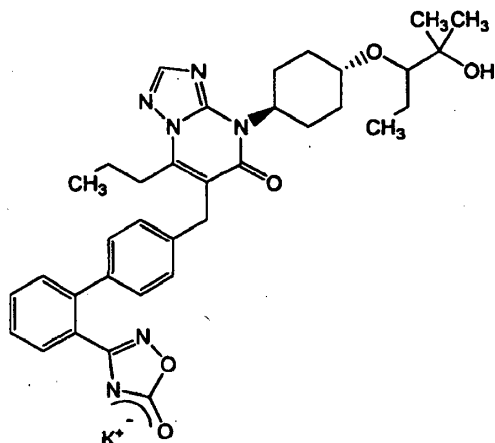


Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (0,21 g), hidrogenocarbonato de sodio (0,34 g) y dimetilsulfóxido (5 ml) se agitó a 40 °C durante 30 min, se añadió 4'-([4-[trans-4-(1-etil-2-hidroxi-2-metilpropoxi)ciclohexil]-2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil)bifenil-2-carbonitrilo (0,11 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 11 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (2 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,040 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,037 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se ajustó a pH 4 con ácido clorhídrico 1 M, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,079 g, 60 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,87 - 0,98 (m, 6 H) 1,02 (s, 3 H) 1,08 (s, 3 H) 1,13 - 1,77 (m, 8 H) 2,04 - 2,19 (m, 2 H) 2,35 (s, 3 H) 2,52 - 2,64 (m, 2 H) 2,82 - 2,95 (m, 2 H) 3,04 (dd, $J = 9,14, 2,73$ Hz, 1 H) 3,42 - 3,63 (m, 1 H) 3,93 (s, 2 H) 4,12 (s, 1 H) 4,71 - 4,99 (m, 1 H) 7,17 - 7,24 (m, 2 H) 7,26 - 7,34 (m, 2 H) 7,46 - 7,60 (m, 2 H) 7,62 - 7,75 (m, 2 H) 12,38 (s, 1 H)

Ejemplo 350

Sal de potasio de 4-[trans-4-(1-etil-2-hidroxi-2-metilpropoxi)ciclohexil]-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

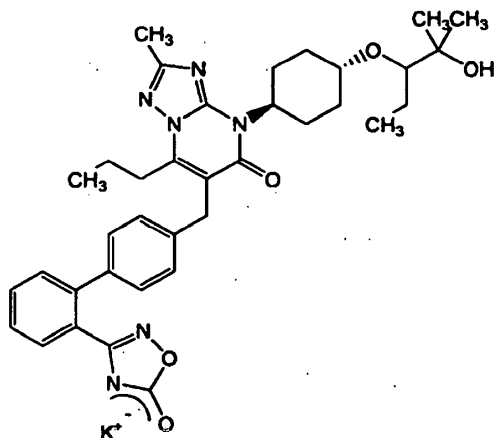


- 5 A una solución de 4-[trans-4-(1-etil-2-hidroxi-2-metilpropoxi)ciclohexil]-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona (0,058 g) en tetrahidrofurano (2 ml) se añadió una solución acuosa de hidróxido de potasio 0,1 M (0,93 ml), y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se lavó con éter diisopropílico para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,054 g, 87 %).

10 RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,87 - 0,99 (m, 6 H) 1,02 (s, 3 H) 1,08 (s, 3 H) 1,13 - 1,78 (m, 8 H) 2,03 - 2,21 (m, 2 H) 2,52 - 2,68 (m, 2 H) 2,90 - 2,99 (m, 2 H) 3,03 (dd, J = 9,04, 2,64 Hz, 1 H) 3,41 - 3,61 (m, 1 H) 3,91 (s, 2 H) 4,11 (s, 1 H) 4,74 - 5,03 (m, 1 H) 7,13 - 7,24 (m, 4 H) 7,26 - 7,54 (m, 4 H) 8,16 (s, 1 H)

Ejemplo 351

Sal de potasio de 4-[trans-4-(1-etil-2-hidroxi-2-metilpropoxi)ciclohexil]-2-metil-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

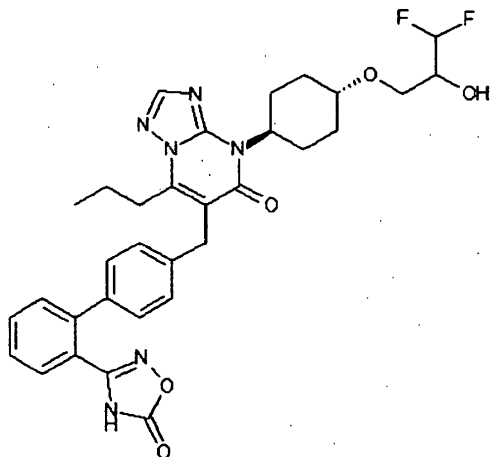


- 15 A una solución de 4-[trans-4-(1-etil-2-hidroxi-2-metilpropoxi)ciclohexil]-2-metil-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona (0,057 g) en tetrahidrofurano (2 ml) se añadió una solución acuosa de hidróxido de potasio 0,1 M (0,90 ml), y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se lavó con éter diisopropílico para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,053 g, 87 %).
- 20

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,85 - 0,99 (m, 6 H) 1,02 (s, 3 H) 1,08 (s, 3 H) 1,12 - 1,79 (m, 8 H) 2,05 - 2,21 (m, 2 H) 2,35 (s, 3 H) 2,52 - 2,66 (m, 2 H) 2,81 - 2,97 (m, 2 H) 3,04 (dd, J = 9,04, 2,64 Hz, 1 H) 3,44 - 3,61 (m, 1 H) 3,88 (s, 2 H) 4,12 (s, 1 H) 4,70 - 4,99 (m, 1 H) 7,11 - 7,25 (m, 4 H) 7,26 - 7,56 (m, 4 H)

Ejemplo 352

4-[trans-4-(3,3-difluoro-2-hidroxipropoxi)ciclohexil]-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona



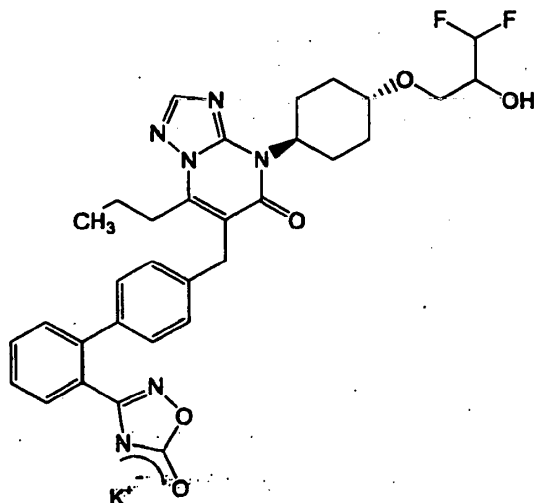
- 5 Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (0,18 g), hidrogenocarbonato de sodio (0,24 g) y dimetilsulfóxido (3 ml) se agitó a 40 °C durante 30 min, se añadió 4'-([4-[trans-4-(2-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]-3,3-difluoropropoxi)ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil)bifenil-2-carbonitrilo (0,12 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 21 h. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El
- 10 disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (2 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,035 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,032 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. A continuación de lo anterior, se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (0,44 ml, solución de tetrahidrofurano 1,0 M), y la mezcla se agitó a 70 °C durante 2 h. A la mezcla de reacción se añadió ácido clorhídrico 1 M, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por
- 15 cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,080 g, 73 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,93 (t, J = 7,35 Hz, 3 H) 1,21 - 1,39 (m, 2 H) 1,45 - 1,81 (m, 4 H) 2,03 - 2,20 (m, 2 H) 2,51 - 2,68 (m, 2 H) 2,86 - 3,00 (m, 2 H) 3,33 - 3,44 (m, 1 H) 3,45 - 3,60 (m, 2 H) 3,65 - 3,85 (m, 1 H) 3,96 (s, 2 H) 4,74 - 5,09 (m, 1 H) 5,63 (d, J = 6,22 Hz, 1 H) 5,89 (dt, J = 55,53, 3,67 Hz, 1 H) 7,18 - 7,25 (m, 2 H) 7,27 - 7,36 (m, 2 H) 7,47 - 7,60 (m, 2 H) 7,61 - 7,77 (m, 2 H) 8,18 (s, 1 H) 12,38 (s, 1 H)

20

Ejemplo 353

Sal de potasio de 4-[trans-4-(3,3-difluoro-2-hidroxipropoxi)ciclohexil]-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona



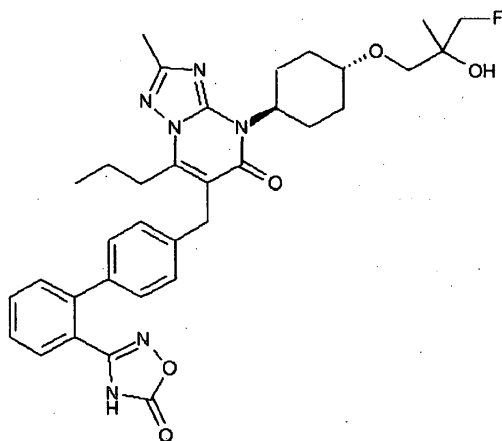
25 A una solución de 4-[trans-4-(3,3-difluoro-2-hidroxipropoxi)ciclohexil]-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

il)bifenil-4-il]metil}-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona (0,055 g) en tetrahidrofurano (2 ml) se añadió una solución acuosa de hidróxido de potasio 0,1 M (0,89 ml), y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se lavó con éter diisopropílico para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,055 g, 94 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,96 (t, J = 7,35 Hz, 3 H) 1,17 - 1,41 (m, 2 H) 1,52 - 1,82 (m, 4 H) 2,03 - 2,18 (m, 2 H) 2,52 - 2,68 (m, 2 H) 2,89 - 3,03 (m, 2 H) 3,34 - 3,42 (m, 1 H) 3,44 - 3,63 (m, 2 H) 3,66 - 3,84 (m, 1 H) 3,91 (s, 2 H) 4,78 - 5,01 (m, 1 H) 5,63 (d, J = 6,03 Hz, 1 H) 5,89 (dt, J = 55,53, 3,67 Hz, 1 H) 7,13 - 7,51 (m, 8 H) 8,16 (s, 1 H)

Ejemplo 354

4-[trans-4-(3-fluoro-2-hidroxi-2-metilpropoxi)ciclohexil]-2-metil-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

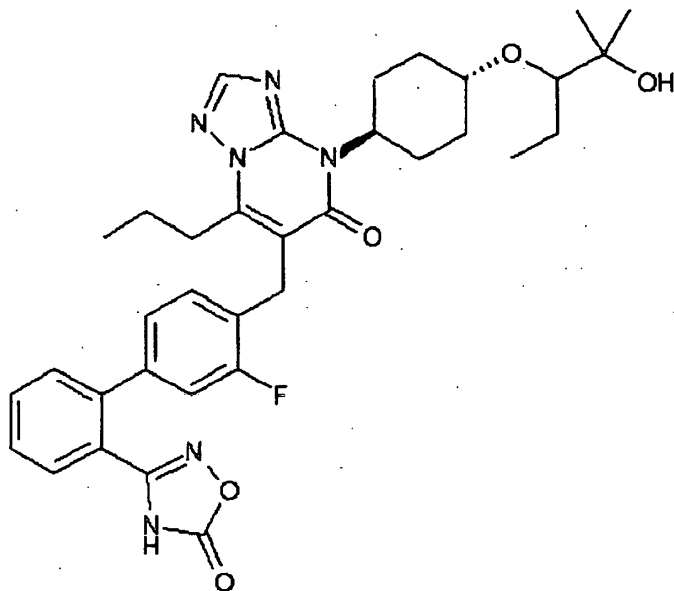


Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (0,17 g), hidrogenocarbonato de sodio (0,27 g) y dimetilsulfóxido (3 ml) se agitó a 40 °C durante 30 min, se añadió 4'-([4-[trans-4-(3-fluoro-2-hidroxi-2-metilpropoxi)ciclohexil]-2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil)bifenil-2-carbonitrilo (0,094 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 14 h. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (1 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,033 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,030 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se acidificó con ácido clorhídrico 1 M y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,066 g, 63 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,92 (t, J = 7,38 Hz, 3 H) 1,06 (d, J = 2,27 Hz, 3 H) 1,18 - 1,39 (m, 2 H) 1,44 - 1,77 (m, 4 H) 2,02 - 2,18 (m, 2 H) 2,35 (s, 3 H) 2,52 - 2,67 (m, 2 H) 2,81 - 2,97 (m, 2 H) 3,19 - 3,43 (m, 3 H) 3,93 (s, 2 H) 4,19 (d, J = 47,71 Hz, 2 H) 4,78 (s, 1 H) 4,80 - 4,97 (m, 1 H) 7,18 - 7,25 (m, 2 H) 7,26 - 7,35 (m, 2 H) 7,44 - 7,59 (m, 2 H) 7,61 - 7,76 (m, 2 H) 12,37 (s, 1 H)

Ejemplo 355

4-[trans-4-(1-etil-2-hidroxi-2-metilpropoxi)ciclohexil]-6-[[3-fluoro-2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

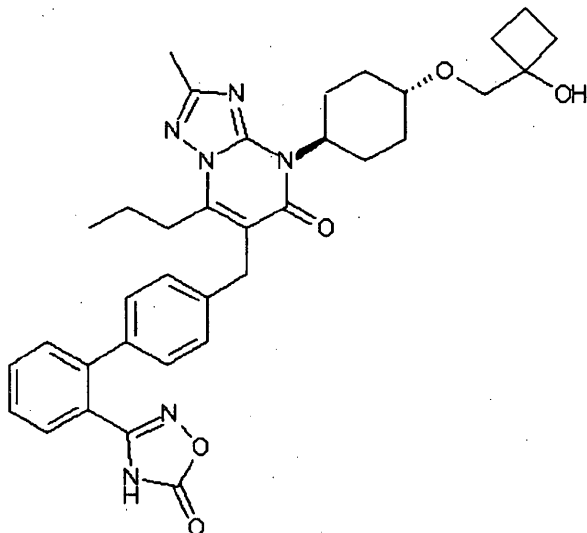


- 5 Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (0,37 g), hidrogenocarbonato de sodio (0,59 g, y dimetilsulfóxido (5 ml) se agitó a 40 °C durante 30 min, se añadió 4'-({4-[trans-4-(1-etil-2-hidroxi-2-metilpropoxi)ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)-3'-fluorobifenil-2-carbonitrilo (0,20 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 24 h y, a continuación, a temperatura ambiente durante 40 h. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (2 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,069 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,064 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se acidificó con ácido clorhídrico 1 M y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,16 g, 73 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,93 (t, J = 7,38 Hz, 6 H) 1,01 (s, 3 H) 1,08 (s, 3 H) 1,12 - 1,76 (m, 8 H) 2,02 - 2,21 (m, 2 H) 2,52 - 2,68 (m, 2 H) 2,83 - 2,98 (m, 2 H) 3,03 (dd, J = 9,09, 2,65 Hz, 1 H) 3,42 - 3,64 (m, 1 H) 3,94 (s, 2 H) 4,10 (s, 1 H) 4,74 - 4,98 (m, 1 H) 6,99 (dd, J = 8,14, 1,70 Hz, 1 H) 7,16 (dd, J = 11,17, 1,70 Hz, 1 H) 7,20 - 7,32 (m, 1 H) 7,49 - 7,63 (m, 2 H) 7,64 - 7,74 (m, 2 H) 8,19 (s, 1 H) 12,45 (s, 1 H)

Ejemplo 356

4-{trans-4-[(1-hidroxiciclobutil)metoxi]ciclohexil}-2-metil-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

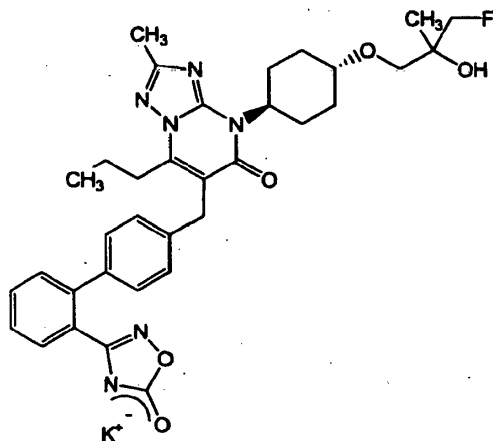


- 5 Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (0,18 g), hidrogenocarbonato de sodio (0,29 g) y dimetilsulfóxido (5 ml) se agitó a 40 °C durante 30 min, se añadió 4'-[(4-{trans-4-[(1-hidroxiciclobutil)metoxi]ciclohexil}-2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo (0,098 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 24 h y, a continuación, a temperatura ambiente durante 38 h. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (1 ml). Se añadieron N,N'-carbonyldiimidazol (0,028 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,031 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se ajustó a pH 4 con ácido clorhídrico 1 M, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,034 g, 32 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,92 (t, J = 7,35 Hz, 3 H) 1,20 - 2,05 (m, 12 H) 2,09 - 2,21 (m, 2 H) 2,35 (s, 3 H) 2,52 - 2,68 (m, 2 H) 2,81 - 2,97 (m, 2 H) 3,33 - 3,44 (m, 3 H) 3,93 (s, 2 H) 4,77 - 4,97 (m, 2 H) 7,18 - 7,25 (m, 2 H) 7,26 - 7,34 (m, 2 H) 7,47 - 7,59 (m, 2 H) 7,61 - 7,75 (m, 2 H) 12,37 (s, 1 H)

Ejemplo 357

Sal de potasio de 4-[trans-4-(3-fluoro-2-hidroxi-2-metilpropoxi)ciclohexil]-2-metil-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona



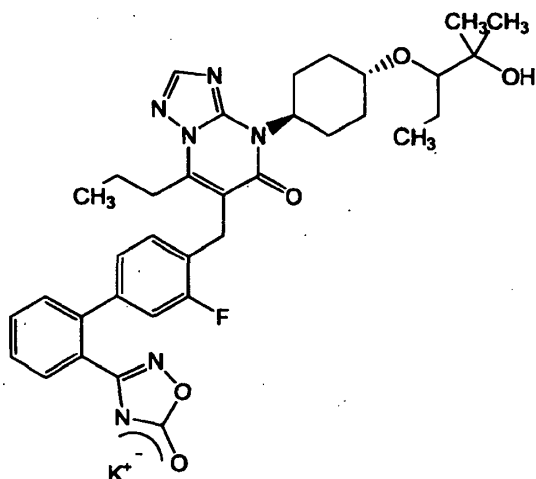
- 25 A una solución de 4-[trans-4-(3-fluoro-2-hidroxi-2-metilpropoxi)ciclohexil]-2-metil-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona (0,041 g) en tetrahidrofurano (2 ml) se añadió una solución acuosa de hidróxido de potasio 0,1 M (0,65 ml), y el disolvente se evaporó a presión reducida.

El residuo se lavó con éter diisopropílico para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,037 g, 85 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,94 (t, J = 7,38 Hz, 3 H) 1,06 (d, J = 2,27 Hz, 3 H) 1,18 - 1,42 (m, 2 H) 1,48 - 1,79 (m, 4 H) 2,02 - 2,16 (m, 2 H) 2,35 (s, 3 H) 2,52 - 2,66 (m, 2 H) 2,82 - 2,98 (m, 2 H) 3,21 - 3,42 (m, 3 H) 3,88 (s, 2 H) 4,23 (d, J = 48,09 Hz, 2 H) 4,77 (s, 1 H) 4,80 - 4,97 (m, 1 H) 7,11 - 7,25 (m, 4 H) 7,26 - 7,53 (m, 4 H)

Ejemplo 358

Sal de potasio de 4-[trans-4-(1-etil-2-hidroxi-2-metilpropoxi)ciclohexil]-6-[[3-fluoro-2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

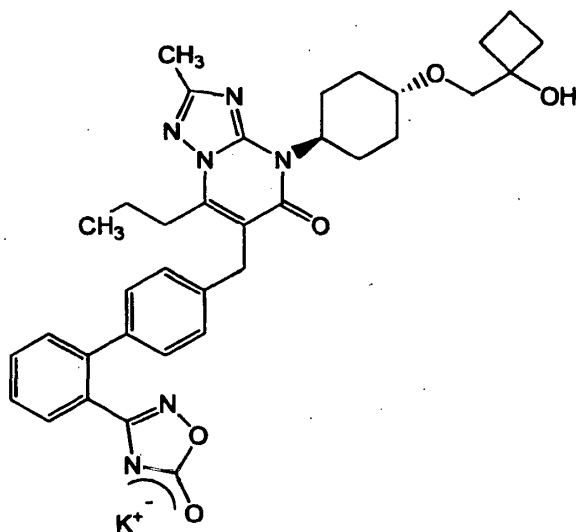


A una solución de 4-[trans-4-(1-etil-2-hidroxi-2-metilpropoxi)ciclohexil]-6-[[3-fluoro-2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona (0,11 g) en tetrahidrofurano (2 ml) se añadió una solución acuosa de hidróxido de potasio 0,1 M (1,8 ml), y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se lavó con éter diisopropílico para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,11 g, 89 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,87 - 0,98 (m, 6 H) 1,01 (s, 3 H) 1,08 (s, 3 H) 1,13 - 1,80 (m, 8 H) 1,98 - 2,21 (m, 2 H) 2,52 - 2,66 (m, 2 H) 2,86 - 2,98 (m, 2 H) 3,03 (dd, J = 8,90, 2,08 Hz, 1 H) 3,42 - 3,61 (m, 1 H) 3,90 (s, 2 H) 4,10 (s, 1 H) 4,77 - 5,02 (m, 1 H) 6,96 - 7,20 (m, 3 H) 7,29 - 7,57 (m, 4 H) 8,17 (s, 1 H)

Ejemplo 359

Sal de potasio de 4-{trans-4-[(1-hidroxiciclobutil)metoxi]ciclohexil}-2-metil-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona



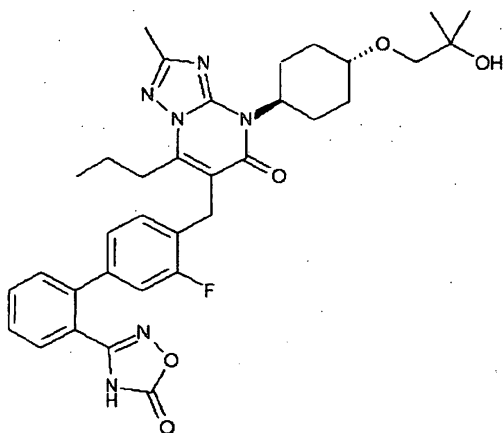
A una solución de 4-{trans-4-[(1-hidroxiciclobutil)metoxi]ciclohexil}-2-metil-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona (0,019 g) en tetrahidrofurano (2 ml) se añadió una solución acuosa de hidróxido de potasio 0,1 M (0,30 ml), y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se

lavó con éter diisopropílico para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,016 g, 80 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,95 (t, J = 7,19 Hz, 3 H) 1,20 - 2,24 (m, 14 H) 2,35 (s, 3 H) 2,51 - 2,68 (m, 2 H) 2,83 - 2,97 (m, 2 H) 3,32 - 3,43 (m, 3 H) 3,88 (s, 2 H) 4,78 - 4,97 (m, 2 H) 7,11 - 7,24 (m, 4 H) 7,25 - 7,50 (m, 4 H)

Ejemplo 360

- 5 6-{{[3-fluoro-2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil}-4-[trans-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)ciclohexil]-2-metil-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

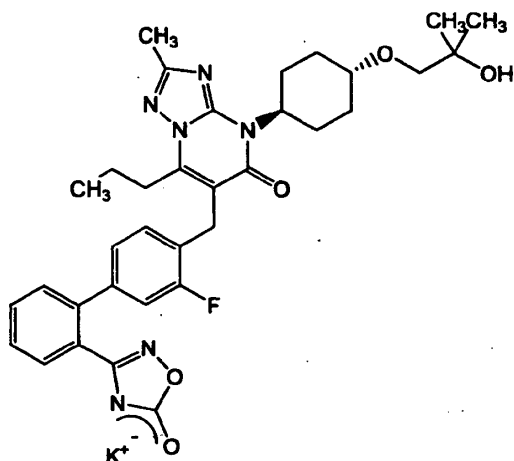


- 10 Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (0,70 g), hidrogenocarbonato de sodio (1,1 g) y dimetilsulfóxido (6 ml) se agitó a 40 °C durante 30 min, se añadió 3'-fluoro-4'-({4-[trans-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)ciclohexil]-2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo (0,39 g) y la mezcla se agitó a 90 °C durante 24 h y, a continuación, a temperatura ambiente durante 38 h. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (4 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,13 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,12 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se acidificó con ácido clorhídrico 1 M y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,30 g, 69 %).

- 20 RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,92 (t, J = 7,35 Hz, 3 H) 1,07 (s, 6 H) 1,20 - 1,41 (m, 2 H) 1,45 - 1,77 (m, 4 H) 2,01 - 2,22 (m, 2 H) 2,36 (s, 3 H) 2,52 - 2,66 (m, 2 H) 2,78 - 2,99 (m, 2 H) 3,20 (s, 2 H) 3,23 - 3,31 (m, 1 H) 3,91 (s, 2 H) 4,23 (s, 1 H) 4,72 - 5,00 (m, 1 H) 6,99 (dd, J = 7,91, 1,70 Hz, 1 H) 7,10 - 7,31 (m, 2 H) 7,48 - 7,63 (m, 2 H) 7,65 - 7,76 (m, 2 H) 12,45 (s, 1 H)

Ejemplo 361

- 25 Sal de potasio de 6-{{[3-fluoro-2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil}-4-[trans-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)ciclohexil]-2-metil-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

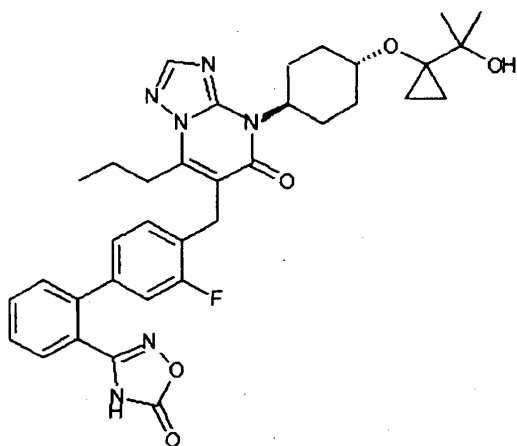


A una solución de 6-[[3-fluoro-2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-4-[trans-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)ciclohexil]-2-metil-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona (0,093 g) en tetrahidrofurano (2 ml) se añadió una solución acuosa de hidróxido de potasio 0,1 M (1,4 ml), y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se lavó con éter diisopropílico para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,083 g, 83 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,94 (t, J = 7,25 Hz, 3 H) 1,06 (s, 6 H) 1,18 - 1,38 (m, 2 H) 1,49 - 1,78 (m, 4 H) 1,98 - 2,22 (m, 2 H) 2,36 (s, 3 H) 2,52 - 2,68 (m, 2 H) 2,81 - 3,00 (m, 2 H) 3,20 (s, 2 H) 3,24 - 3,31 (m, 1 H) 3,87 (s, 2 H) 4,23 (s, 1 H). 4,69 - 4,99 (m, 1 H) 6,88 - 7,17 (m, 3 H) 7,24 - 7,57 (m, 4 H)

Ejemplo 362

- 10 6-[[3-fluoro-2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-4-(trans-4-[[1-(1-hidroxi-1-metiletil)ciclopropil]oxi]ciclohexil)-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

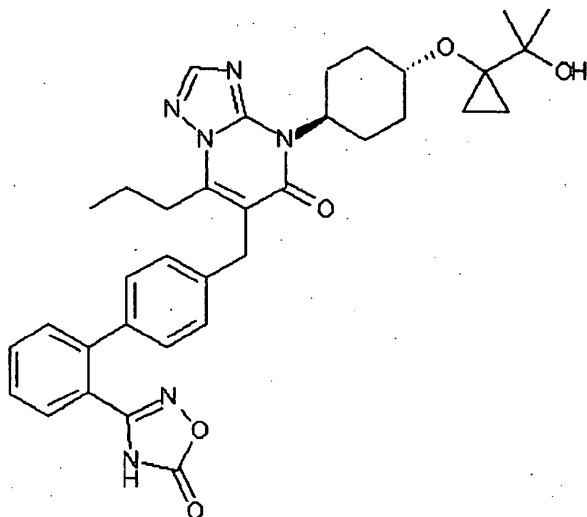


Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (0,059 g), hidrogenocarbonato de sodio (0,094 g) y dimetilsulfóxido (2 ml) se agitó a 40 °C durante 30 min, se añadió 3'-fluoro-9'-[[4-(trans-4-[[1-(1-hidroxi-1-metiletil)ciclopropil]oxi]ciclohexil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo (0,032 g) y la mezcla se agitó a 90 °C durante 24 h y, a continuación, a temperatura ambiente durante 40 h. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (1 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,011 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,010 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se acidificó con ácido clorhídrico 1 M y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,017 g, 47 %).

- 25 RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,55 - 0,66 (m, 2 H) 0,67 - 0,78 (m, 2 H) 0,93 (t, J = 7,19 Hz, 3 H) 1,14 (s, 6 H) 1,21 - 1,39 (m, 2 H) 1,46 - 1,74 (m, 4 H) 1,88 - 2,06 (m, 2 H) 2,53 - 2,69 (m, 2 H) 2,83 - 2,98 (m, 2 H) 3,41 - 3,63 (m, 1 H) 3,93 (s, 2 H) 4,20 (s, 1 H) 4,72 - 4,96 (m, 1 H) 6,99 (d, J = 7,95 Hz, 1 H) 7,09 - 7,33 (m, 2 H) 7,50 - 7,63 (m, 2 H) 7,65 - 7,79 (m, 2 H) 8,19 (s, 1 H) 12,45 (s a, 1 H)

Ejemplo 363

4-(trans-4-[[1-(1-hidroxi-1-metiletil)ciclopropil]oxi]ciclohexil)-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

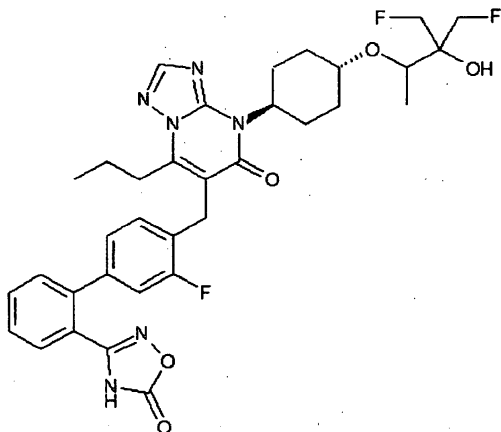


- 5 Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (0,092 g), hidrogenocarbonato de sodio (0,14 g) y dimetilsulfóxido (3 ml) se agitó a 40 °C durante 30 min, se añadió 4'-[[4-(trans-4-[[1-(1-hidroxi-1-metiletil)ciclopropil]oxi]ciclohexil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo (0,049 g) y la mezcla se agitó a 90 °C durante 24 h y, a continuación, a temperatura ambiente durante 38 h. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (1 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,018 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,017 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 45 min. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se acidificó con ácido clorhídrico 1 M y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,025 g, 45 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,59 - 0,67 (m, 2 H) 0,68 - 0,77 (m, 2 H) 0,92 (t, J = 7,35 Hz, 3 H) 1,14 (s, 6 H) 1,20 - 1,71 (m, 6 H) 1,93 - 2,07 (m, 2 H) 2,52 - 2,68 (m, 2 H) 2,85 - 2,99 (m, 2 H) 3,41 - 3,64 (m, 1 H) 3,95 (s, 2 H) 4,21 (s, 1 H) 4,73 - 4,98 (m, 1 H) 7,15 - 7,26 (m, 2 H) 7,27 - 7,37 (m, 2 H) 7,46 - 7,60 (m, 2 H) 7,62 - 7,78 (m, 2 H) 8,17 (s, 1 H) 12,37 (s a, 1 H)

Ejemplo 364

4-{trans-4-[3-fluoro-2-(fluorometil)-2-hidroxi-1-metilpropoxi]ciclohexil}-6-[[3-fluoro-2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona



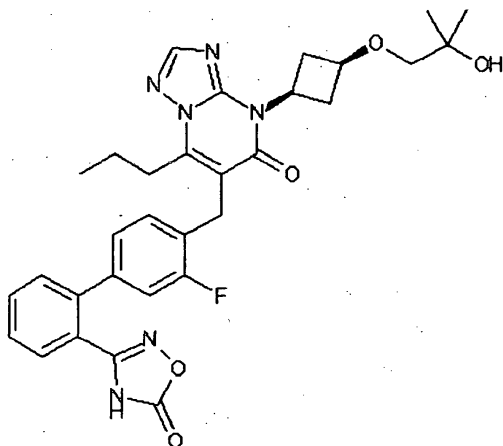
- 25 Una mezcla de 3'-fluoro-4'-[[4-(trans-4-[1-[2-(fluorometil)oxiran-2-il]etoxi]ciclohexil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo (0,079 g), dihidrogenotrifluoruro de tetrabutylamonio (0,12 g) y clorobenceno (0,5 ml) se agitó a 120 °C durante 24 h. Adicionalmente, se añadió dihidrogenotrifluoruro de

tetrabutilamonio (0,12 g), y la mezcla se agitó adicionalmente a 120 °C durante 3 días. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, el residuo obtenido se añadió a una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (0,066 g), hidrogenocarbonato de sodio (0,10 g), y dimetilsulfóxido (3 ml), que se había agitado a 40 °C durante 30 min por adelantado, y la mezcla se agitó a 90 °C durante 48 h. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (1 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,012 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,011 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se acidificó con ácido clorhídrico 1 M y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice y HPLC para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,016 g, 17 %).

RMN de ^1H (300 MHz, $\text{DMF}-d_6$) δ 0,93 (t, $J = 7,35$ Hz, 3 H) 1,04 - 1,78 (m, 9 H) 1,91 - 2,18 (m, 2 H) 2,52 - 2,70 (m, 2 H) 2,87 - 3,01 (m, 2 H) 3,35 - 3,47 (m, 1 H) 3,54 - 3,71 (m, 1 H) 3,93 (s, 2 H) 4,21 - 4,54 (m, 4 H) 4,75 - 4,99 (m, 1 H) 5,21 (s, 1 H) 6,90 - 7,34 (m, 3 H) 7,40 - 7,74 (m, 4 H) 8,19 (s, 1 H) 12,47 (s a, 1 H)

Ejemplo 365

6-[[3-fluoro-2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-4-[cis-3-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)ciclobutil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

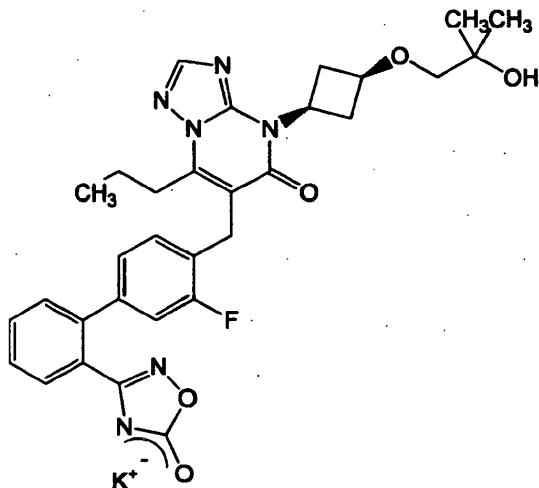


Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (0,34 g), hidrogenocarbonato de sodio (0,55 g) y dimetilsulfóxido (4 ml) se agitó a 40 °C durante 30 min, se añadió 3'-fluoro-4'-([4-[cis-3-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)ciclobutil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil)bifenil-2-carbonitrilo (0,17 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 15 h. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (2 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,064 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,059 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se acidificó con ácido clorhídrico 1 M y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,13 g, 70 %).

RMN de ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 0,93 (t, $J = 7,38$ Hz, 3 H) 1,09 (s, 6 H) 1,42 - 1,76 (m, 2 H) 2,53 - 2,70 (m, 2 H) 2,84 - 3,07 (m, 4 H) 3,11 (s, 2 H) 3,75 - 3,86 (m, 1 H) 3,93 (s, 2 H) 4,29 (s, 1 H) 4,79 - 5,05 (m, 1 H) 6,89 - 7,04 (m, 1 H) 7,09 - 7,35 (m, 2 H) 7,46 - 7,78 (m, 4 H) 8,21 (s, 1 H) 12,46 (s a, 1 H)

Ejemplo 366

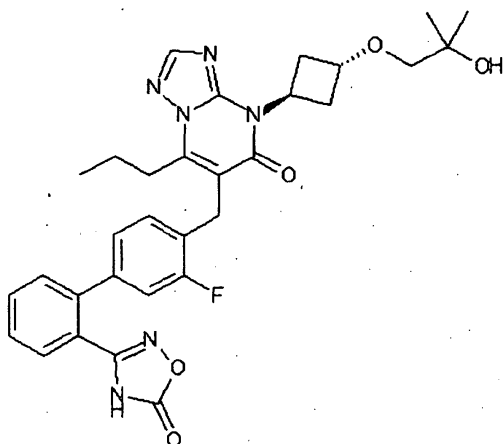
Sal de potasio de 6-[[3-fluoro-2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-4-[cis-3-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)ciclobutil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona



- 5 A una solución de 6-[[3-fluoro-2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-4-[cis-3-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)ciclobutil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona (0,051 g) en tetrahidrofurano (2 ml) se añadió una solución acuosa de hidróxido de potasio 0,1 M (0,86 ml), y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se lavó con éter diisopropílico para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,045 g, 84 %).
- 10 RMN de ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 0,95 (t, $J = 7,25$ Hz, 3 H) 1,09 (s, 6 H) 1,49 - 1,74 (m, 2 H) 2,54 - 2,67 (m, 2 H) 2,79 - 3,07 (m, 4 H) 3,11 (s, 2 H) 3,66 - 3,85 (m, 1 H) 3,89 (s, 2 H) 4,31 (s, 1 H) 4,70 - 5,09 (m, 1 H) 6,93 - 7,24 (m, 3 H) 7,25 - 7,64 (m, 4 H) 8,20 (s, 1 H)

Ejemplo 367

- 15 6-[[3-fluoro-2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-4-[trans-3-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)ciclobutil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona



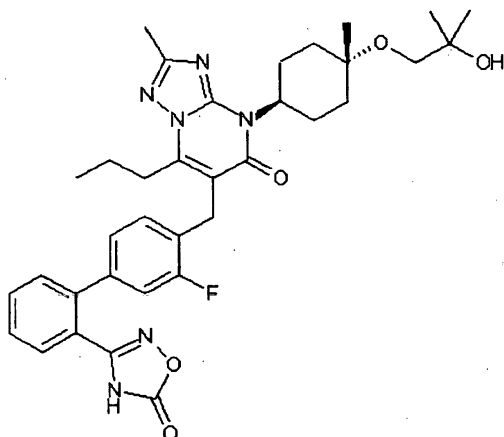
- 20 Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (0,13 g), hidrogenocarbonato de sodio (0,21 g) y dimetilsulfóxido (4 ml) se agitó a 40 °C durante 30 min, se añadió 3'-fluoro-4'-([4-[trans-3-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)ciclobutil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil)bifenil-2-carbonitrilo (0,066 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 14 h. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (1 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,025 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,023 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se acidificó con ácido clorhídrico 1 M y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro
- 25

(0,054 g, 73 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,93 (t, J = 7,35 Hz, 3 H) 1,11 (s, 6 H) 1,42 - 1,67 (m, 2 H) 2,21 - 2,38 (m, 2 H) 2,86 - 2,97 (m, 2 H) 3,09 (s, 2 H) 3,11 - 3,25 (m, 2 H) 3,93 (s, 2 H) 4,21 - 4,31 (m, 1 H) 4,33 (s, 1 H) 5,49 - 5,78 (m, 1 H) 6,99 (dd, J = 7,91, 1,70 Hz, 1 H) 7,10 - 7,32 (m, 2 H) 7,49 - 7,63 (m, 2 H) 7,64 - 7,76 (m, 2 H) 8,22 (s, 1 H) 12,46 (s, 1 H)

Ejemplo 368

6-[[3-fluoro-2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-4-[trans-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-metilciclohexil]-2-metil-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

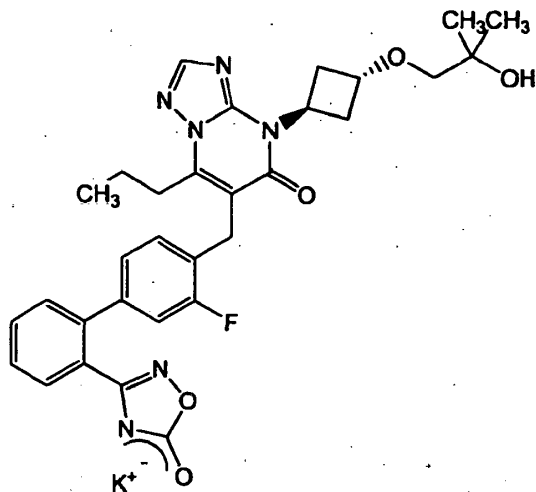


Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (0,34 g), hidrogenocarbonato de sodio (0,56 g) y dimetilsulfóxido (5 ml) se agitó a 40 °C durante 30 min, se añadió 3'-fluoro-4'-({4-[trans-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-metilciclohexil]-2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo (0,19 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 14 h. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (2 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,065 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,060 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se acidificó con ácido clorhídrico 1 M y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice y se recristalizó (acetato de etilo - hexano) para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,092 g, 43 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,92 (t, J = 7,35 Hz, 3 H) 1,06 (s, 6 H) 1,30 (s, 3 H) 1,40 - 1,87 (m, 8 H) 2,37 (s, 3 H) 2,54 - 2,76 (m, 2 H) 2,79 - 2,96 (m, 2 H) 3,12 (s, 2 H) 3,92 (s, 2 H) 4,14 (s, 1 H) 4,73 - 4,98 (m, 1 H) 6,99 (dd, J = 7,91, 1,70 Hz, 1 H) 7,10 - 7,27 (m, 2 H) 7,50 - 7,62 (m, 2 H) 7,63 - 7,78 (m, 2 H) 12,45 (s, 1 H)

Ejemplo 369

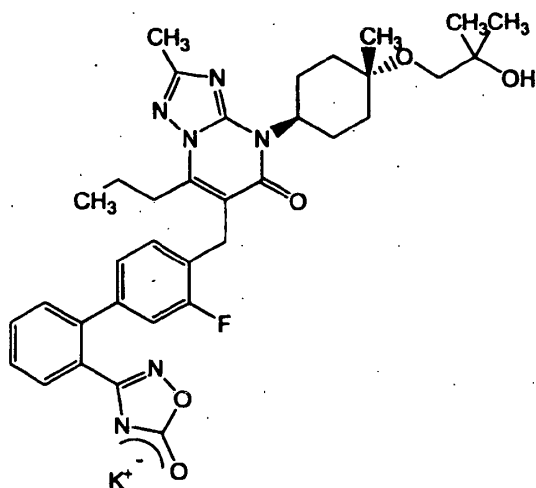
Sal de potasio de 6-[[3-fluoro-2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-4-[trans-3-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)ciclobutil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona



- 5 A una solución de 6-[[3-fluoro-2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-4-[trans-3-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)ciclobutil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona (0,054 g) en tetrahidrofurano (2 ml) se añadió una solución acuosa de hidróxido de potasio 0,1 M (0,91 ml), y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se lavó con éter diisopropílico para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,032 g, 55 %).
- 10 RMN de ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,95 (t, $J = 7,35$ Hz, 3 H) 1,11 (s, 6 H) 1,54 - 1,70 (m, 2 H) 2,20 - 2,39 (m, 2 H) 2,84 - 3,02 (m, 2 H) 3,09 (s, 2 H) 3,11 - 3,26 (m, 2 H) 3,89 (s, 2 H) 4,17 - 4,47 (m, 2 H) 5,55 - 5,81 (m, 1 H) 6,95 - 7,20 (m, 3 H) 7,26 - 7,56 (m, 4 H) 8,21 (s, 1 H)

Ejemplo 370

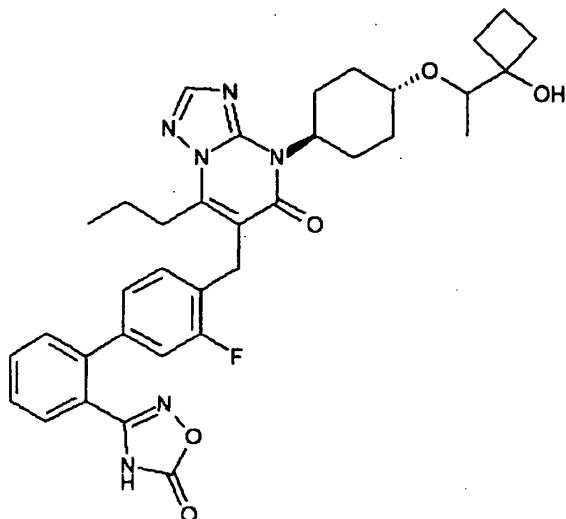
- 15 Sal de potasio de 6-[[3-fluoro-2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-4-[trans-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-metilciclohexil]-2-metil-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona



- 20 A una solución de 6-[[3-fluoro-2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-4-[trans-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-metilciclohexil]-2-metil-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona (0,036 g) en tetrahidrofurano (2 ml) se añadió una solución acuosa de hidróxido de potasio 0,1 M (0,56 ml), y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se lavó con éter diisopropílico para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,022 g, 59 %).
- RMN de ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,94 (t, $J = 7,25$ Hz, 3 H) 1,05 (s, 6 H) 1,30 (s, 3 H) 1,40 - 1,88 (m, 8 H) 2,36 (s, 3 H) 2,55 - 2,75 (m, 2 H) 2,82 - 2,96 (m, 2 H) 3,12 (s, 2 H) 3,88 (s, 2 H) 4,14 (s, 1 H) 4,72 - 5,04 (m, 1 H) 6,89 - 7,16 (m, 3 H) 7,25 - 7,55 (m, 4 H)

Ejemplo 371

6-[[3-fluoro-2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-4-{trans-4-[1-(1-hidroxiciclobutil)etoxi]ciclohexil}-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

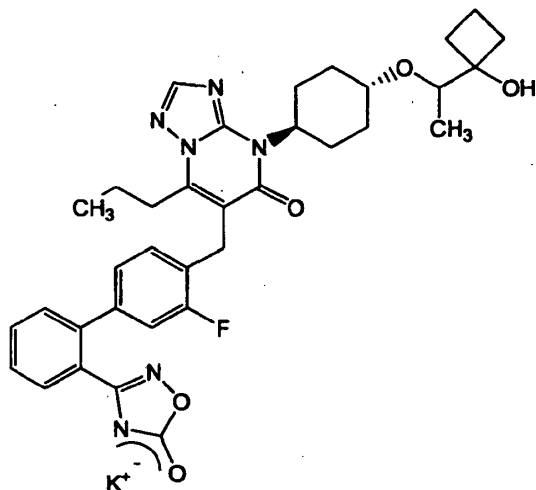


- 5 Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (2,7 g), hidrogenocarbonato de sodio (4,3 g) y dimetilsulfóxido (15 ml) se agitó a 40 °C durante 30 min, se añadió 3'-fluoro-4'-[(4-{trans-4-[1-(1-hidroxiciclobutil)etoxi]ciclohexil}-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo (1,5 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (15 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,50 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,46 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se acidificó con ácido clorhídrico 1 M y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (1,3 g, 81 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,93 (t, J = 7,19 Hz, 3 H) 1,01 (d, J = 6,06 Hz, 3 H) 1,22 - 1,92 (m, 10 H) 1,99 - 2,22 (m, 4 H) 2,53 - 2,70 (m, 2 H) 2,81 - 3,04 (m, 2 H) 3,34 - 3,46 (m, 2 H) 3,94 (s, 2 H) 4,64 (s, 1 H) 4,79 - 5,00 (m, 1 H) 6,99 (dd, J = 7,95, 1,89 Hz, 1 H) 7,09 - 7,30 (m, 2 H) 7,50 - 7,63 (m, 2 H) 7,64 - 7,76 (m, 2 H) 8,19 (s, 1 H) 12,44 (s, 1 H)

20 Ejemplo 372

Sal de potasio de 6-[[3-fluoro-2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-4-{trans-4-[1-(1-hidroxiciclobutil)etoxi]ciclohexil}-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona



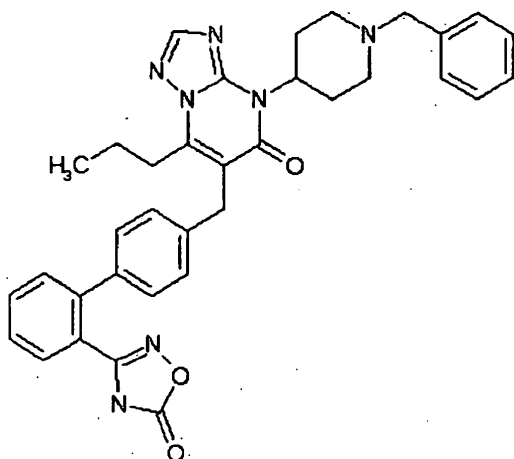
A una solución de 6-[[3-fluoro-2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-4-{trans-4-[1-(1-

hidroxiciclobutil)etoxi]ciclohexil}-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona (1,3 g) en tetrahidrofurano (10 ml) se añadió una solución acuosa de hidróxido de potasio 8 M (0,26 ml), y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se lavó con éter diisopropílico para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (1,3 g, 93 %).

5 RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,88 - 1,07 (m, 6 H) 1,15 - 2,22 (m, 14 H) 2,53 - 3,06 (m, 4 H) 3,34 - 3,48 (m, 2 H) 3,90 (s, 2 H) 4,64 (s a, 1 H) 4,79 - 5,00 (m, 1 H) 6,94 - 7,18 (m, 3 H) 7,26 - 7,57 (m, 4 H) 8,18 (s, 1 H)

Ejemplo 373

4-(1-bencilpiperidin-4-il)-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona



10 Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (1,44 g), hidrogenocarbonato de sodio (2,32 g) y dimetilsulfóxido (15 ml) se agitó a 50 °C durante 30 min, se añadió una solución de 4'-[[4-(1-bencilpiperidin-4-il)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo (749 mg) en dimetilsulfóxido (3 ml), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 17 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación,

15 con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (10 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (269 mg) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,25 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenosulfato de potasio y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice [eluyente: hexano / acetato de etilo = 50/50 → 10/90 (relación en volumen)], y se cristalizó a partir de una mezcla de acetato de etilo y éter

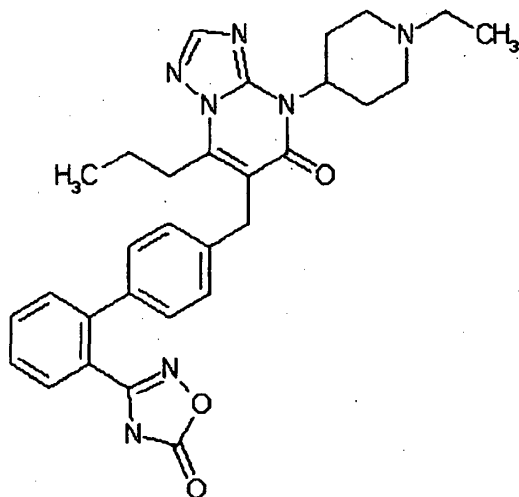
20 diisopropílico para dar el compuesto del título como cristales incoloros (133 mg, 16 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,92 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,50 - 1,65 (m, 4 H), 2,08 - 2,20 (m, 2 H), 2,70 - 3,00 (m, 6 H), 3,56 (s, 2 H), 3,95 (s, 2 H), 4,88 - 5,00 (m, 1 H), 7,20 (d, J = 8,1 Hz, 2 H), 7,29 (d, J = 8,1 Hz, 2 H), 7,33 - 7,34 (m, 5 H), 7,45 - 7,54 (m, 2 H), 7,61 - 7,68 (m, 2 H), 8,18 (s, 1 H), 12,20 (s a, 1 H).

25

Ejemplo 374

4-(1-etilpiperidin-4-il)-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

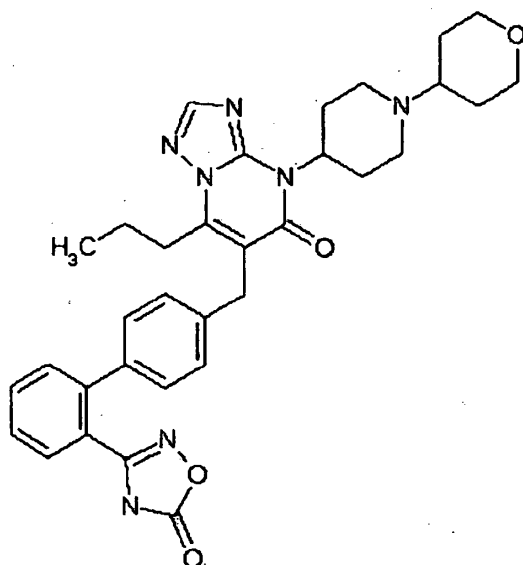


- 5 Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (313 mg), hidrogenocarbonato de sodio (504 mg) y dimetilsulfóxido (3 ml) se agitó a 60 °C durante 30 min, se añadió una solución de 4'-[[4-(1-etilpiperidin-4-il)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo (145 mg) en dimetilsulfóxido (2 ml), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 17 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (10 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (58 mg) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (55 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenosulfato de potasio y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice [eluyente: metanol / acetato de etilo = 10/90 → 30/70 (relación en volumen)] y se cristalizó a partir de acetonitrilo para dar el compuesto del título como cristales incoloros (57 mg, 35 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,93 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,24 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,51 - 1,59 (m, 2 H), 1,95 - 1,99 (m, 2 H), 2,91 - 3,20 (m, 8 H), 3,48 - 3,62 (m, 2 H), 3,97 (s, 2 H), 5,15 - 5,25 (m, 1 H), 7,21 (d, J = 8,1 Hz, 2 H), 7,32 (d, J = 8,1 Hz, 2 H), 7,47 - 7,57 (m, 2 H), 7,64 - 7,71 (m, 2 H), 8,23 (s, 1 H), 12,39 (s a, 1 H).

20 Ejemplo 375

6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil-4-[1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piperidin-4-il][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

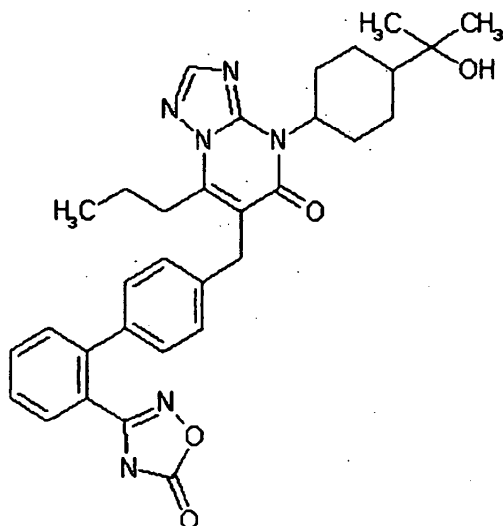


Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (615 mg), hidrogenocarbonato de sodio (911 mg) y dimetilsulfóxido (6 ml) se agitó a 60 °C durante 30 min, se añadió una solución de 4'-({5-oxo-7-propil-4-[1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)piperidin-4-il]-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil)bifenil-2-carbonitrilo (317 mg) en dimetilsulfóxido (3 ml), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (5 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (115 mg) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (108 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenosulfato de potasio y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice [eluyente: metanol / acetato de etilo = 5/95 → 30/70 (relación en volumen)] y se cristalizó a partir de acetonitrilo para dar el compuesto del título como cristales incoloros (108 mg, 31 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,93 (t, J = 6,9 Hz, 3 H), 1,52 - 2,12 (m, 8 H), 2,94 - 3,98 (m, 15 H), 5,22 (s a, 1 H), 7,21 (d, J = 7,8 Hz, 2 H), 7,32 (d, J = 7,8 Hz, 2 H), 7,47 - 7,57 (m, 2 H), 7,64 - 7,68 (m, 2 H), 9,85 (s a, 1 H), 12,47 (s a, 1 H).

Ejemplo 376

4-[4-(1-hidroxi-1-metiletil)ciclohexil]-6-{{2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il}metil}-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

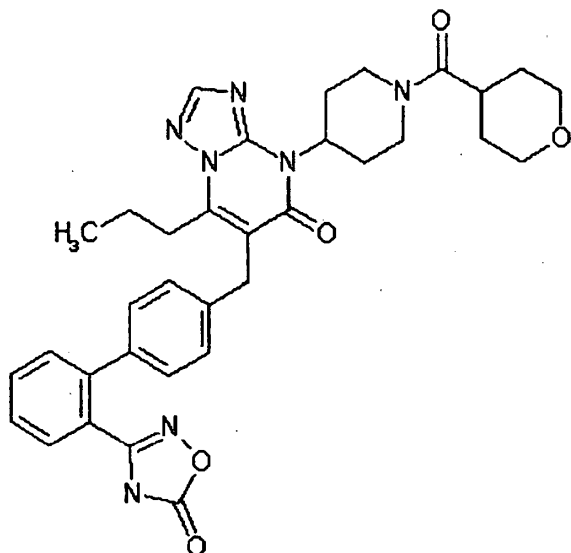


Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (208 mg), hidrogenocarbonato de sodio (336 mg) y dimetilsulfóxido (3 ml) se agitó a 60 °C durante 30 min, se añadió una solución de 4'-({4-[4-(1-hidroxi-1-metiletil)ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil)bifenil-2-carbonitrilo (100 mg) en dimetilsulfóxido (1 ml), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (8 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (39 mg) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (37 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenosulfato de potasio y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice [eluyente: hexano / acetato de etilo = 65/35 → 35/65 (relación en volumen)] para dar el compuesto del título como un compuesto amorfo incoloro (37 mg, 33 %).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,07 (t, J = 7,5 Hz, 3 H), 1,17 (s, 6 H), 1,23 - 1,32 (m, 1 H), 1,40 - 1,52 (m, 1 H), 1,62 - 1,82 (m, 6 H), 1,97 - 2,01 (m, 2 H), 2,55 - 2,69 (m, 2 H), 3,02 - 3,08 (m, 2 H), 3,97 (s, 2 H), 4,91 - 5,02 (m, 1 H), 7,25 (d, J = 8,1 Hz, 2 H), 7,32 (d, J = 8,1 Hz, 2 H), 7,39 - 7,42 (m, 1 H), 7,45 - 7,50 (m, 1 H), 7,56 - 7,62 (m, 1 H), 7,80 - 7,83 (m, 1 H), 7,90 (s, 1 H), 8,19 (s a, 1 H).

Ejemplo 377

6-{{2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il}metil}-7-propil-4-[1-(tetrahydro-2H-piran-4-ilcarbonil)piperidin-4-il][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

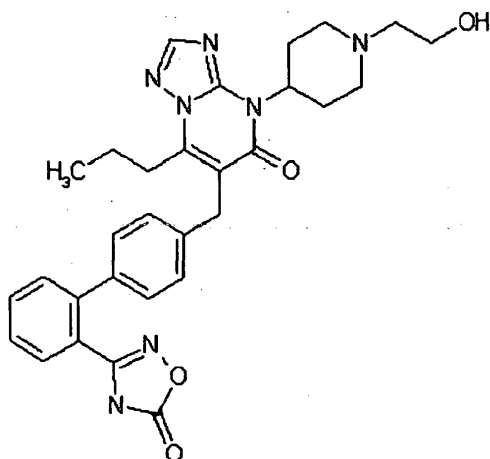


- 5 Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (967 mg), hidrogenocarbonato de sodio (1,68 g) y dimetilsulfóxido (9 ml) se agitó a 60 °C durante 30 min, se añadió 4'-({5-oxo-7-propil-4-[1-(tetrahydro-2H-piran-4-ilcarbonil)piperidin-4-il]-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo (518 mg, solución de dimetilsulfóxido (3 ml)), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (6 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (178 mg) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (167 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenosulfato de potasio y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice [eluyente: metanol / acetato de etilo = 5/95 → 30/70 (relación en volumen)] y se cristalizó a partir de acetonitrilo para dar el compuesto del título como cristales incoloros (253 mg, 44 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,93 (t, J = 7,5 Hz, 3 H), 1,53 - 1,79 (m, 8 H), 2,45 - 2,70 (m, 3 H), 2,90 - 2,96 (m, 3 H), 3,12 - 3,19 (m, 1 H), 3,39 (s a, 2 H), 3,85 (s a, 2 H), 3,96 (s, 2 H), 4,14 (d a, J = 12,3 Hz, 1 H), 4,57 (d a, J = 12,3 Hz, 1 H), 5,11 - 5,21 (m, 1 H), 7,21 (d, J = 8,4, 2 H), 7,31 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 7,48 - 7,56 (m, 2 H), 7,63 - 7,70 (m, 2 H), 8,17 (s, 1 H), 12,37 (s, 1 H).

Ejemplo 378

4-[1-(2-hidroxiethyl)piperidin-4-il]-6-{{2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il}metil}-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

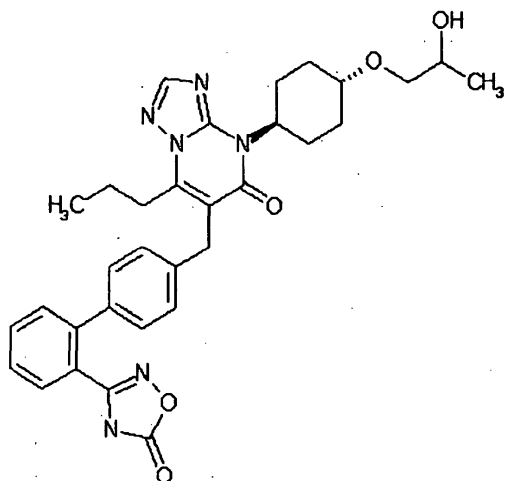


Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (417 mg), hidrogenocarbonato de sodio (672 mg) y dimetilsulfóxido (15 ml) se agitó a 40 °C durante 30 min, se añadió 4'-({4-[1-(2-hidroxi-etil)piperidin-4-il]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo (200 mg), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (4 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (81 mg) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (76 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenosulfato de potasio y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice [eluyente: metanol / acetato de etilo = 5/95 → 30/70 (relación en volumen)] y se cristalizó a partir de acetonitrilo para dar el compuesto del título como cristales incoloros (51 mg, 23 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,94 (t, J = 7,5 Hz, 3 H), 1,50 - 1,68 (m, 4 H), 2,30 - 2,40 (m, 2 H), 2,58 (s a, 2 H), 2,76 - 2,95 (m, 4 H), 3,12 - 3,15 (m, 2 H), 3,54 - 3,58 (m, 2 H), 3,95 (s, 2 H), 4,40 - 4,80 (a, 1 H), 4,90 - 5,00 (m, 1 H), 7,21 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 7,27 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 7,41 - 7,50 (m, 2 H), 7,57 - 7,63 (m, 2 H), 8,18 (s, 1 H), 11,20 - 12,20 (a, 1 H).

Ejemplo 379

4-[trans-4-(2-hidroxi-propoxi)ciclohexil]-6-{{2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il}metil}-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

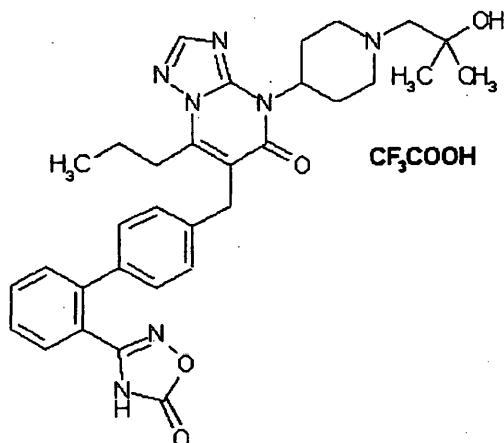


Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (271 mg), hidrogenocarbonato de sodio (437 mg) y dimetilsulfóxido (3 ml) se agitó a 60 °C durante 30 min, se añadió 4'-({4-[trans-4-(2-hidroxi-propoxi)ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo (138 mg), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (15 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,17 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,14 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenosulfato de potasio y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice [eluyente: hexano / acetato de etilo = 65/35 → 35/65 (relación en volumen)] para dar el compuesto del título como un compuesto amorfo incoloro (57 mg, 37 %).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,08 (t, J = 7,5 Hz, 3 H), 1,13 (d, J = 6,0 Hz, 3 H), 1,35 - 1,47 (m, 2 H), 1,72 - 1,80 (m, 4 H), 2,14 - 2,18 (m, 2 H), 2,60 - 2,72 (m, 3 H), 3,03 - 3,08 (m, 2 H), 3,20 - 3,26 (m, 1 H), 3,38 - 3,50 (m, 2 H), 3,89 - 3,97 (m, 3 H), 4,97 - 5,05 (m, 1 H), 7,25 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 7,31 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 7,39 - 7,41 (m, 1 H), 7,45 - 7,51 (m, 1 H), 7,57 - 7,62 (m, 1 H), 7,79 - 7,82 (m, 1 H), 7,90 (s, 1 H), 8,21 (s a, 1 H).

Ejemplo 380

Trifluoroacetato de 4-[1-(2-hidroxi-2-metilpropil)piperidin-4-il]-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

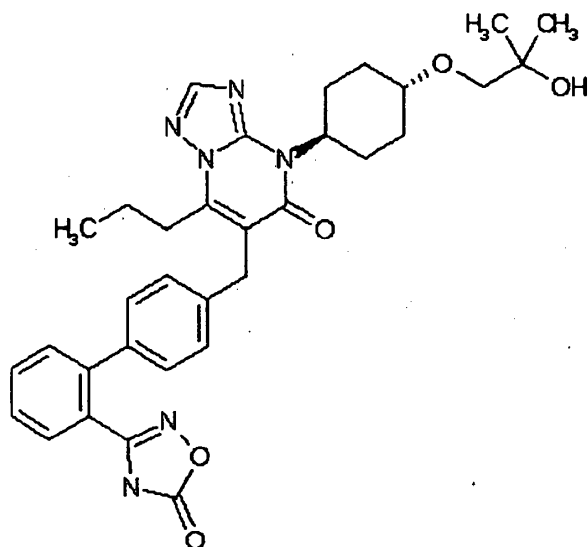


- 5 Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (646 mg), hidrogenocarbonato de sodio (1,04 g) y dimetilsulfóxido (3 ml) se agitó a 60 °C durante 30 min, se añadió 4'-((4-[1-(2-hidroxi-2-metilpropil)piperidin-4-il]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil)bifenil-2-carbonitrilo (325 mg), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se
- 10 disolvió en tetrahidrofurano (3 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (122 mg) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (114 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenosulfato de potasio y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por HPLC preparativa [eluyente: acetonitrilo con contenido en ácido trifluoroacético al 0,1 % / agua con contenido en ácido trifluoroacético al 0,1 % = 5/95 → 100/0 (relación en volumen)] para dar el compuesto del título como un compuesto amorfo incoloro (165 mg, 38 %).
- 15

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,93 (t, J = 7,5 Hz, 3 H), 1,27 (s, 6 H), 1,54 - 1,57 (m, 2 H), 1,88 - 1,91 (m, 2 H), 2,94 (s a, 2 H), 3,09 - 3,77 (m, 8 H), 3,97 (s, 2 H), 5,10 - 5,25 (m, 2 H), 7,21 (d, J = 7,5 Hz, 2 H), 7,32 (d, J = 7,5 Hz, 2 H), 7,47 - 7,57 (m, 2 H), 7,63 - 7,70 (m, 2 H), 8,23 (s, 1 H), 9,16 - 9,34 (a, 1 H), 12,43 (s a, 1 H).

20 Ejemplo 381

4-[trans-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)ciclohexil]-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona



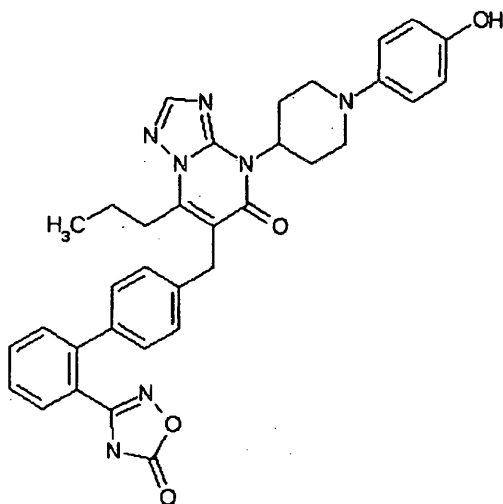
- 25 Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (459 mg), hidrogenocarbonato de sodio (739 mg) y dimetilsulfóxido (3 ml) se agitó a 60 °C durante 30 min, se añadió 4'-((4-[trans-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-

dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo (237 mg), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (3 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (86 mg) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (81 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenosulfato de potasio y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice [eluyente: hexano / acetato de etilo = 65/35 → 35/65 (relación en volumen)] para dar el compuesto del título como un compuesto amorfo incoloro (102 mg, 39 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,91 (t, J = 7,5 Hz, 3 H), 1,05 (s, 6 H), 1,22 - 1,34 (m, 2 H), 1,49 - 1,56 (m, 2 H), 1,66 - 1,70 (m, 2 H), 2,07 - 2,11 (m, 2 H), 2,50 - 2,62 (m, 2 H), 2,89 - 2,94 (m, 2 H), 3,18 (s, 2 H), 3,28 - 3,36 (m, 1 H), 3,94 (s, 2 H), 4,22 (s, 1 H), 4,85 - 4,93 (m, 1 H), 7,19 (d, J = 8,1 Hz, 2 H), 7,28 (d, J = 8,1 Hz, 2 H), 7,46 - 7,54 (m, 2 H), 7,61 - 7,68 (m, 2 H), 8,15 (s, 1 H), 12,00 - 12,70 (a, 1 H).

Ejemplo 382

4-[1-(4-hidroxifenil)piperidin-4-il]-6-{{2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il}metil}-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

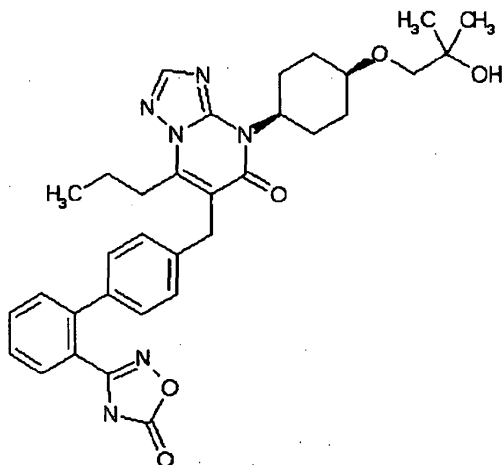


Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (344 mg), hidrogenocarbonato de sodio (554 mg) y dimetilsulfóxido (3 ml) se agitó a 60 °C durante 30 min, se añadió 4'-({4-[1-(4-hidroxifenil)piperidin-4-il]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,9]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo (180 mg), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (3 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (65 mg) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (61 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenosulfato de potasio y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice [eluyente: hexano / acetato de etilo = 70/30 → 45/55 (relación en volumen)] y se cristalizó a partir de una mezcla de acetato de etilo y éter diisopropílico para dar el compuesto del título como cristales incoloros (72 mg, 36 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,93 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,52 - 1,59 (m, 2 H), 1,70 - 1,73 (m, 2 H), 2,63 - 2,70 (m, 2 H), 2,80 - 2,97 (m, 4 H), 3,56 (d a, J = 12,6 Hz, 2 H), 3,97 (s, 2 H), 4,97 - 5,05 (m, 1 H), 6,64 (d, J = 9,0 Hz, 2 H), 6,83 (d, J = 9,0 Hz, 2 H), 7,21 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 7,31 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 7,48 - 7,56 (m, 2 H), 7,63 - 7,70 (m, 2 H), 8,18 (s, 1 H), 8,82 (s, 1 H), 12,36 (s a, 1 H).

Ejemplo 383

4-[cis-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)ciclohexil]-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

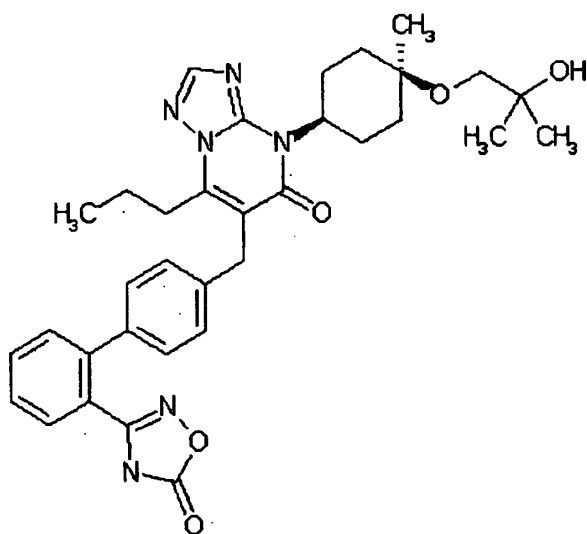


- 5 Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (1,20 g), hidrogenocarbonato de sodio (1,93 g) y dimetilsulfóxido (5 ml) se agitó a 60 °C durante 30 min, se añadió 4'-({4-[cis-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo (620 mg), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se
- 10 disolvió en tetrahidrofurano (5 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (224 mg) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (210 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenosulfato de potasio y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice [eluyente: hexano / acetato de etilo = 65/35 → 35/65 (relación en volumen)] para dar el compuesto del título como un compuesto amorfo incoloro (479 mg, 70 %).
- 15

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,92 (t, J = 7,5 Hz, 3 H), 1,18 (s, 6 H), 1,40 - 1,57 (m, 6 H), 1,97 - 2,02 (m, 2 H), 2,78 - 3,14 (m, 4 H), 3,55 (s a, 1 H), 3,96 (s, 2 H), 4,20 (s, 1 H), 4,89 - 4,97 (m, 1 H), 7,21 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 7,30 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 7,48 - 7,56 (m, 2 H), 7,63 - 7,70 (m, 2 H), 8,13 (s, 1 H), 12,35 (s a, 1 H).

20 Ejemplo 384

4-[cis-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-metilciclohexil]-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,9]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona



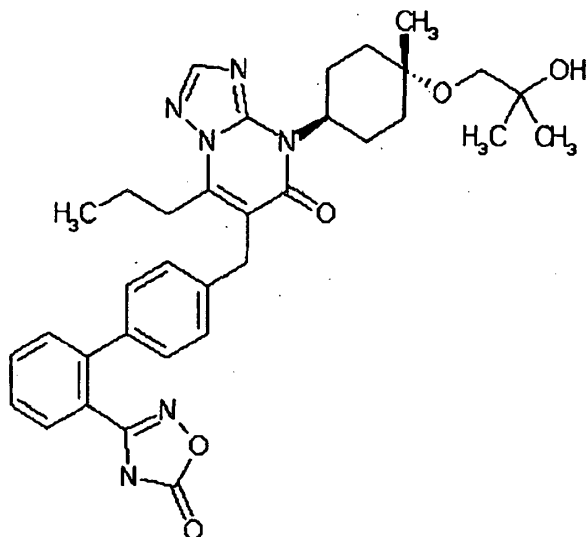
- 25 Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (532 mg), hidrogenocarbonato de sodio (857 mg) y dimetilsulfóxido (3 ml) se agitó a 60 °C durante 30 min, se añadió 4'-({4-[cis-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-metilciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-

dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil)bifenil-2-carbonitrilo (282 mg), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (3 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (101 mg) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (94 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenosulfato de potasio y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice [eluyente: hexano / acetato de etilo = 65/35 → 35/65 (relación en volumen)] y se cristalizó a partir de éter diisopropílico para dar el compuesto del título como cristales incoloros (166 mg, 53 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,92 (t, J = 7,5 Hz, 3 H), 1,11 (s, 3 H), 1,20 (s, 6 H), 1,37 - 1,57 (m, 6 H), 1,88 (d a, J = 14,4 Hz, 2 H), 2,81 - 2,94 (m, 4 H), 3,06 (s, 2 H), 3,95 (s, 2 H), 4,20 (s, 1 H), 4,89 - 4,97 (m, 1 H), 7,21 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 7,30 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 7,47 - 7,56 (m, 2 H), 7,62 - 7,70 (m, 2 H), 8,09 (s, 1 H), 12,33 (s a, 1 H).

Ejemplo 385

4-[trans-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-metilciclohexil]-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

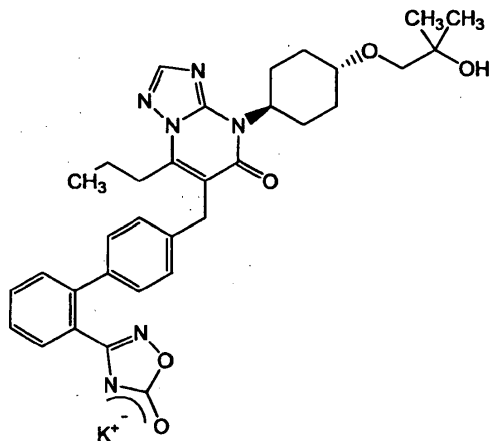


Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (240 mg), hidrogenocarbonato de sodio (386 mg) y dimetilsulfóxido (3 ml) se agitó a 60 °C durante 30 min, se añadió 4'-([4-[trans-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-metilciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil)bifenil-2-carbonitrilo (125 mg), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (3 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (45 mg) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (43 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenosulfato de potasio y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice [eluyente: hexano / acetato de etilo = 65/35 → 35/65 (relación en volumen)] y se cristalizó a partir de éter diisopropílico para dar el compuesto del título como cristales incoloros (42 mg, 30 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) 0,93 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,07 (s, 6 H), 1,31 (s, 3 H), 1,50 - 1,63 (m, 6 H), 1,78 (d a, J = 12,0 Hz, 2 H), 2,54 - 2,72 (m, 2 H), 2,90 - 2,95 (m, 2 H), 3,12 (s, 2 H), 3,96 (s, 2 H), 4,14 (s, 1 H), 4,89 - 4,97 (m, 1 H), 7,21 (d, J = 8,1 Hz, 2 H), 7,30 (d, J = 8,1 Hz, 2 H), 7,47 - 7,56 (m, 2 H), 7,62 - 7,69 (m, 2 H), 8,19 (s, 1 H), 12,35 (s a, 1 H).

Ejemplo 386

Sal de potasio de 4-[trans-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)ciclohexil]-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

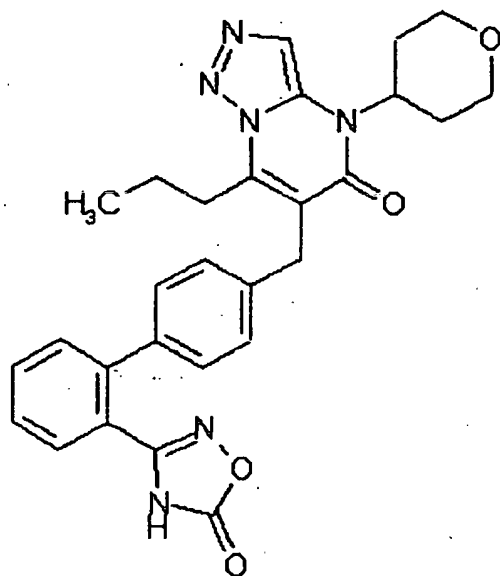


- 5 A una solución de 4-[trans-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)ciclohexil]-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona (350 mg) en etanol (2 ml) se añadió una solución acuosa de hidróxido de potasio 8 M (73 μ l), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto amorfo incoloro del título (320 mg, 86 %).

- 10 RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,96 (t, J = 7,5 Hz, 3 H), 1,07 (s, 6 H), 1,23 - 1,35 (m, 2 H), 1,57 - 1,72 (m, 4 H), 2,08 - 2,12 (m, 2 H), 2,52 - 2,64 (m, 2 H), 2,90 - 2,98 (m, 2 H), 3,20 (s, 2 H), 3,27 - 3,33 (m, 1 H), 3,91 (s, 2 H), 4,25 (s, 1 H), 4,87 - 4,95 (m, 1 H), 7,17 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 7,21 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 7,25 - 7,36 (m, 2 H), 7,38 - 7,48 (m, 2 H), 8,16 (s, 1 H).

Ejemplo 387

- 15 6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil-4-(tetrahydro-2H-piran-4-il)[1,2,3]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona



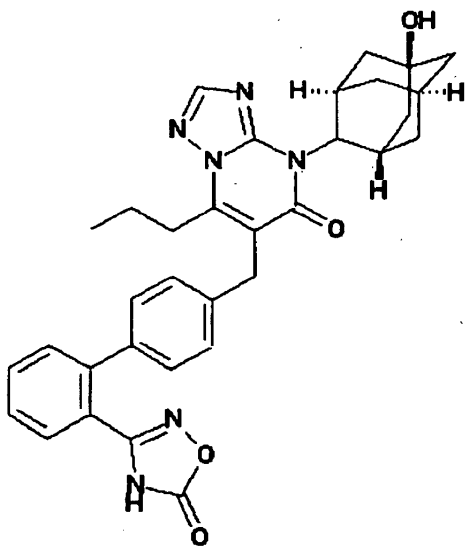
- 20 Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (438 mg), hidrogenocarbonato de sodio (706 mg) y dimetilsulfóxido (3 ml) se agitó a 60 °C durante 30 min, se añadió 4'-[[5-oxo-7-propil-4-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-4,5-dihidro[1,2,3]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo (192 mg), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (3 ml). Se añadieron N,N'-carbonyldiimidazol (83 mg) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (78 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenosulfato de potasio y, a

continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice [eluyente: hexano / acetato de etilo = 70/30 → 30/70 (relación en volumen)] y se cristalizó a partir de éter diisopropílico para dar el compuesto del título como cristales incoloros (137 mg, 64 %).

- 5 RMN de ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,95 (t, $J = 7,5$ Hz, 3 H), 1,55 - 1,66 (m, 4 H), 2,40 - 2,51 (m, 2 H), 3,09 (t, $J = 7,5$ Hz, 2 H), 3,44 - 3,51 (m, 2 H), 3,99 (s a, 4 H), 4,82 - 4,94 (m, 1 H), 7,22 (d, $J = 8,1$ Hz, 2 H), 7,32 (d, $J = 8,1$ Hz, 2 H), 7,48 - 7,56 (m, 2 H), 7,63 - 7,70 (m, 2 H), 7,96 (s, 1 H), 12,37 (s a, 1 H).

Ejemplo 388

- 10 4-[5-hidroxitriciclo[3.3.1. ^{3,7}]dec-2-il]-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona (isómero menos polar)

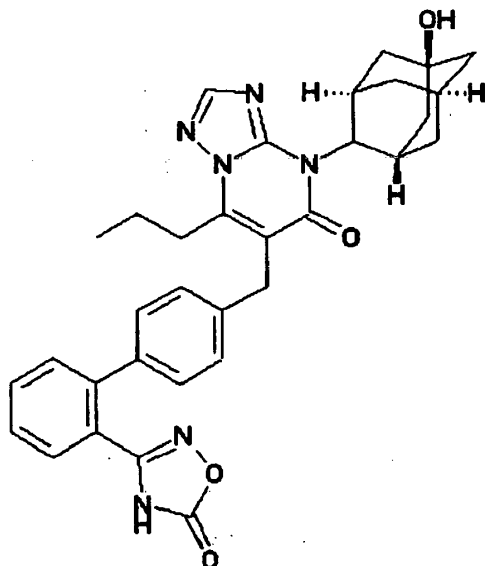


- 15 Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (177 mg), hidrogenocarbonato de sodio (286 mg) y dimetilsulfóxido (2 ml) se agitó a 60 °C durante 30 min, se añadió una solución de 4'-({4-[(1R,3S,5S,7S)-5-hidroxitriciclo[3.3.1. ^{3,7}]dec-2-il]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil)bifenil-2-carbonitrilo (isómero menos polar) (90 mg) en dimetilsulfóxido (1 ml), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (8 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (34 mg) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (32 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenosulfato de potasio y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice [eluyente: hexano / acetato de etilo = 50/50 → 0/100 (relación en volumen)] para dar el compuesto del título como un compuesto amorfo incoloro (27 mg, 27 %).

- 25 RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,10 (t, $J = 7,5$ Hz, 3 H), 1,56 - 1,88 (m, 12 H), 2,16 - 2,35 (m, 2 H), 2,99 - 3,10 (m, 4 H), 3,93 (s, 2 H), 4,61 (s a, 1 H), 7,27 (d, $J = 9,0$ Hz, 2 H), 7,30 (d, $J = 9,0$ Hz, 2 H), 7,40 - 7,48 (m, 2 H), 7,56 - 7,62 (m, 1 H), 7,71 - 7,74 (m, 1 H), 7,87 (1, 1 H), 8,00 - 9,00 (a, 1 H).

Ejemplo 389

4-[5-hidroxitriciclo[3.3.1.^{3,7}]dec-2-il]-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona (isómero sumamente polar)

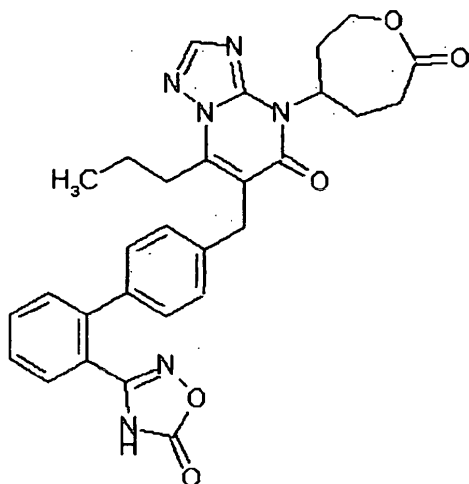


- 5 Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (198 mg), hidrogenocarbonato de sodio (319 mg) y dimetilsulfóxido (2 ml) se agitó a 60 °C durante 30 min, se añadió una solución de 4'-([4-[(1R,3S,5S,7S)-5-hidroxitriciclo[3.3.1.^{3,7}]dec-2-il]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil)bifenil-2-carbonitrilo (isómero sumamente polar) (99 mg) en dimetilsulfóxido (1 ml), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (8 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (37 mg) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (35 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenosulfato de potasio y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice [eluyente: hexano / acetato de etilo = 60/40 → 35/65 (relación en volumen)] para dar el compuesto del título como un compuesto amorfo incoloro (56 mg, 51 %).

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,06 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,52 (d a, J = 12,9 Hz, 2 H), 1,68 - 1,84 (m, 7 H), 1,94 - 1,98 (m, 2 H), 2,16 - 2,25 (m, 3 H), 2,92 (s a, 2 H), 3,00 - 3,06 (m, 2 H), 3,96 (s, 2 H), 4,76 (s a, 1 H), 7,24 (d, J = 9,0 Hz, 2 H), 7,28 (d, J = 9,0 Hz, 2 H), 7,38 - 7,41 (m, 1 H), 7,44 - 7,50 (m, 1 H), 7,56 - 7,62 (m, 1 H), 7,77 - 7,80 (m, 1 H), 7,88 (s, 1 H), 8,00 - 9,00 (a, 1 H).

Ejemplo 390

6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-4-(7-oxooxepan-4-il)-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

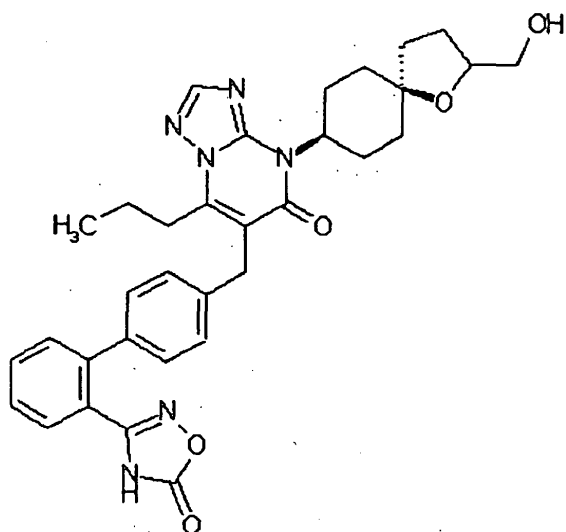


A una solución de 4-(4-oxociclohexil)-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona (262 mg) en acetonitrilo (10 ml) se añadió ácido m-cloroperbenzoico (129 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa de tiosulfato de sodio al 5 % y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice [eluyente: hexano / acetato de etilo = 40/60 → 0/100 (relación en volumen)] y se cristalizó a partir de una mezcla de acetato de etilo y éter diisopropílico para dar el compuesto del título como cristales incoloros (204 mg, 75 %).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,07 (t, $J = 7,5$ Hz, 3 H), 1,69 - 1,81 (m, 2 H), 1,88 - 2,02 (m, 2 H), 2,67 - 2,71 (m, 2 H), 2,85 - 3,19 (m, 4 H), 3,95 (s, 2 H), 4,22 - 4,37 (m, 2 H), 5,22 - 5,30 (m, 1 H), 7,22 - 7,28 (m, 4 H), 7,40 - 7,43 (m, 1 H), 7,44 - 7,50 (m, 1 H), 7,57 - 7,62 (m, 1 H), 7,71 - 7,74 (m, 1 H), 7,87 (s, 1 H), 9,00 - 9,35 (a, 1 H).

Ejemplo 391

4-[(5S,8S)-2-(hidroximetil)-1-oxaespiro[4.5]dec-8-il]-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

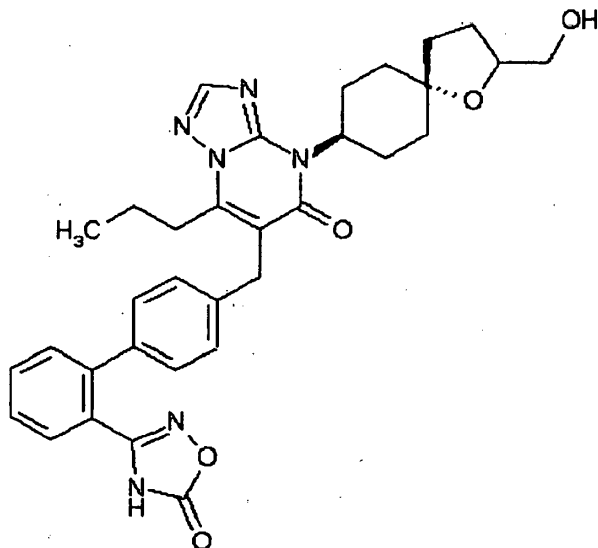


Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (605 mg), hidrogenocarbonato de sodio (975 mg) y dimetilsulfóxido (3 ml) se agitó a 60 °C durante 30 min, se añadió una solución de 4'-([4-[(5S,8S)-2-(hidroximetil)-1-oxaespiro[4.5]dec-8-il]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil)bifenil-2-carbonitrilo (314 mg) en dimetilsulfóxido (2 ml), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (3 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (114 mg) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (107 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenosulfato de potasio y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice [eluyente: hexano / acetato de etilo = 40/60 → 0/100 (relación en volumen)] para dar el compuesto del título como un compuesto amorfo incoloro (27 mg, 8 %).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,09 (t, $J = 7,5$ Hz, 3 H), 1,43 - 1,94 (m, 12 H), 2,77 - 3,10 (m, 5 H), 3,43 (dd, $J = 11,7, 6,6$ Hz, 1 H), 3,64 (dd, $J = 11,4, 3,0$ Hz, 1 H), 3,95 (s, 2 H), 4,00 - 4,10 (m, 1 H), 4,87 - 4,97 (m, 1 H), 7,24 - 7,30 (m, 4 H), 7,40 - 7,48 (m, 2 H), 7,56 - 7,61 (m, 1 H), 7,76 - 7,79 (m, 1 H), 7,91 (s, 1 H), 8,00 - 9,50 (a, 1 H).

Ejemplo 392

4-[(5R,8R)-2-(hidroximetil)-1-oxaespiro[4.5]dec-8-il]-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

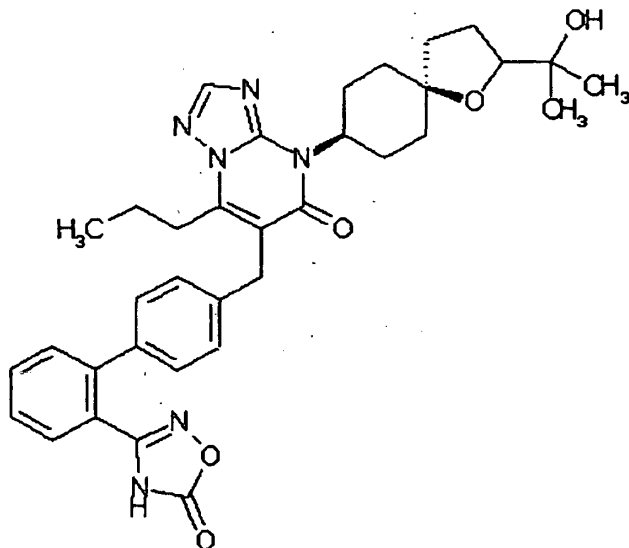


- 5 Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (271 mg), hidrogenocarbonato de sodio (437 mg) y dimetilsulfóxido (1,5 ml) se agitó a 60 °C durante 30 min, se añadió una solución de 4'-([4-[(5R,8R)-2-(hidroximetil)-1-oxaespiro[4.5]dec-8-il]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil)bifenil-2-carbonitrilo (138 mg) en dimetilsulfóxido (1,5 ml), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (3 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (52 mg) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (49 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenosulfato de potasio y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice [eluyente: hexano / acetato de etilo = 40/60 → 0/100 (relación en volumen)] para dar el compuesto del título como un compuesto amorfo incoloro (29 mg, 19 %).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,07 (t, J = 7,5 Hz, 3 H), 1,58 - 1,87 (m, 9 H), 1,92 - 2,06 (m, 4 H), 2,63 - 2,74 (m, 2 H), 3,01 - 3,07 (m, 2 H), 3,44 (dd, J = 11,7, 5,7 Hz, 1 H), 3,64 (dd, J = 11,7, 3,3 Hz, 1 H), 3,96 (s, 2 H), 4,05 - 4,12 (m, 1 H), 4,97 - 5,05 (m, 1 H), 7,25 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 7,30 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 7,40 - 7,43 (m, 1 H), 7,45 - 7,51 (m, 1 H), 7,57 - 7,63 (m, 1 H), 7,76 - 7,79 (m, 1 H), 7,90 (s, 1 H), 8,20 - 9,50 (a, 1 H).

Ejemplo 393

4-[(5S,8S)-2-(2-hidroxiopropan-2-il)-1-oxaespиро[4.5]dec-8-il]-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona



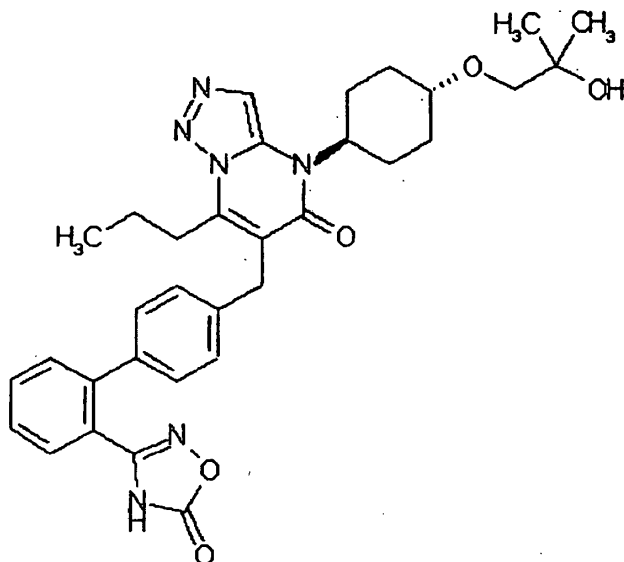
- 5 Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (292 mg), hidrogenocarbonato de sodio (470 mg) y dimetilsulfóxido (1,5 ml) se agitó a 60 °C durante 30 min, se añadió una solución de 4'-({4-[(5S,8S)-2-(2-hidroxiopropan-2-il)-1-oxaespиро[4.5]dec-8-il]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil)bifenil-2-carbonitrilo (158 mg) en dimetilsulfóxido (1,5 ml), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El
- 10 disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (3 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (55 mg) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (52 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenosulfato de potasio y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice [eluyente: hexano / acetato de etilo = 50/50 → 25/75 (relación en volumen)] para dar el compuesto del título como un compuesto amorfo incoloro (39 mg, 22 %).
- 15

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,08 (t, J = 7,5 Hz, 3 H), 1,13 (s, 3 H), 1,23 (s, 3 H), 1,44 - 1,58 (m, 4 H), 1,71 - 1,86 (m, 8 H), 2,20 - 2,80 (a, 1 H), 2,84 - 3,00 (m, 2 H), 3,04 - 3,09 (m, 2 H), 3,77 - 3,82 (m, 1 H), 3,97 (s, 2 H), 4,91 - 4,99 (m, 1 H), 7,26 (d, J = 9,0 Hz, 2 H), 7,29 (d, J = 9,0 Hz, 2 H), 7,39 - 7,43 (m, 1 H), 7,43 - 7,49 (m, 1 H), 7,56 - 7,61 (m, 1 H), 7,78 - 7,81 (m, 1 H), 7,90 (s, 1 H), 8,50 - 9,50 (a, 1 H).

20

Ejemplo 394

4-[trans-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)ciclohexil]-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,3]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

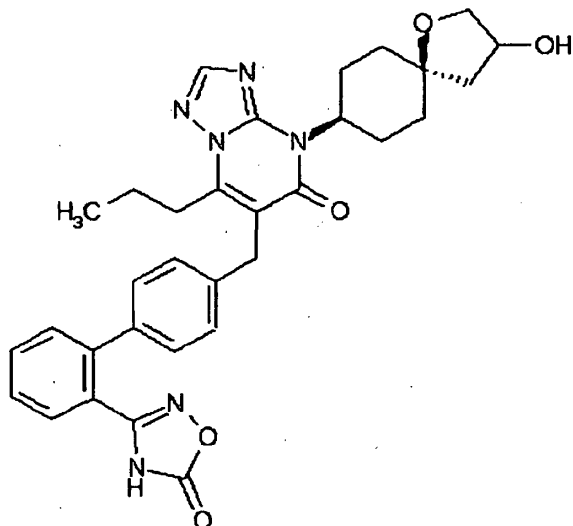


- 5 Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (292 mg), hidrogenocarbonato de sodio (470 mg) y dimetilsulfóxido (2 ml) se agitó a 60 °C durante 30 min, se añadió una solución de 4'-((4-[trans-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,3]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil)bifenil-2-carbonitrilo (153 mg) en dimetilsulfóxido (2 ml), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (3 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (55 mg) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (52 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenosulfato de potasio y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice [eluyente: hexano / acetato de etilo = 50/50 → 30/70 (relación en volumen)] para dar el compuesto del título como un compuesto amorfo incoloro (68 mg, 41 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,95 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,08 (s, 6 H), 1,28 - 1,40 (m, 2 H), 1,55 - 1,62 (m, 2 H), 1,68 - 1,71 (m, 2 H), 2,08 - 2,12 (m, 2 H), 2,20 - 2,32 (m, 2 H), 3,06 - 3,11 (m, 2 H), 3,19 (s, 2 H), 3,34 - 3,50 (m, 1 H), 3,97 (s, 2 H), 4,26 (s, 1 H), 4,70 (s, 1 H), 7,22 (d, J = 8,1 Hz, 2 H), 7,31 (d, J = 8,1 Hz, 2 H), 7,48 - 7,56 (m, 2 H), 7,63 - 7,70 (m, 2 H), 8,02 (s, 1 H), 12,20 - 12,60 (a, 1 H).

Ejemplo 395

4-[(5S,8S)-3-hidroxi-1-oxaespиро[4.5]dec-8-il]-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

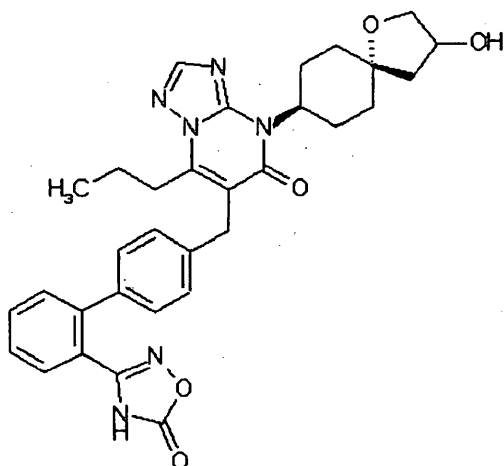


- 5 Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (469 mg), hidrogenocarbonato de sodio (756 mg) y dimetilsulfóxido (1,5 ml) se agitó a 60 °C durante 30 min, se añadió una solución de 4'-[(5S,8S)-3-hidroxi-1-oxaespиро[4.5]dec-8-il]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metilbifenil-2-carbonitrilo (238 mg) en dimetilsulfóxido (1,5 ml), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 20 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (3 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (97 mg) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (91 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenosulfato de potasio y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice [eluyente: hexano / acetato de etilo = 35/65 → 0/100 (relación en volumen)] para dar el compuesto del título como un compuesto amorfo incoloro (170 mg, 65 %).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,07 (t, J = 7,5 Hz, 3 H), 1,45 - 1,64 (m, 4 H), 1,70 - 1,82 (m, 4 H), 1,91 - 1,98 (m, 1 H), 2,07 - 2,12 (m, 1 H), 2,20 - 2,50 (a, 1 H), 2,83 - 2,97 (m, 2 H), 3,02 - 3,07 (m, 2 H), 3,78 (d, J = 9,9 Hz, 1 H), 3,87 (dd, J = 9,9, 4,2 Hz, 1 H), 3,94 (s, 2 H), 4,41 - 4,44 (m, 1 H), 4,90 - 4,98 (m, 1 H), 7,24 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 7,27 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 7,39 - 7,47 (m, 2 H), 7,55 - 7,60 (m, 1 H), 7,72 - 7,75 (m, 1 H), 7,89 (s, 1 H), 8,60 - 9,60 (a, 1 H).

Ejemplo 396

4-[(5R,8R)-3-hidroxi-1-oxaespиро[4.5]dec-8-il]-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona



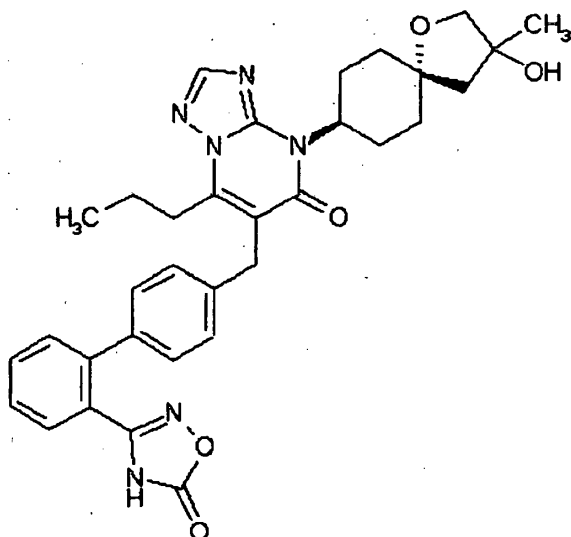
- 25 Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (208 mg), hidrogenocarbonato de sodio (336 mg) y dimetilsulfóxido (1,5 ml)

se agitó a 60 °C durante 30 min, se añadió una solución de 4'-({4-[(5R,8R)-3-hidroxi-1-oxaespíro[4.5]dec-8-il]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo (105 mg) en dimetilsulfóxido (1,5 ml), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 20 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (3 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (39 mg) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (37 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenosulfato de potasio y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice [eluyente: hexano / acetato de etilo = 50/50 → 0/100 (relación en volumen)] para dar el compuesto del título como un compuesto amorfo incoloro (35 mg, 30 %).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1 - 11 (t, J = 7,5 Hz, 3 H), 1,64 - 1,81 (m, 8 H), 2,05 - 2,20 (m, 3 H), 2,68 - 2,77 (m, 2 H), 3,03 - 3,08 (m, 2 H), 3,83 (dd, J = 9,9, 2,1 Hz, 1 H), 3,95 (dd, J = 9,9, 3,9 Hz, 1 H), 3,98 (s, 2 H), 4,54 (s, 1 H), 4,96 - 5,04 (m, 1 H), 7,25 (d, J = 8,1 Hz, 2 H), 7,31 (d, J = 8,1 Hz, 2 H), 7,39 - 7,42 (m, 1 H), 7,46 - 7,51 (m, 1 H), 7,57 - 7,63 (m, 1 H), 7,82 - 7,85 (m, 1 H), 7,92 (s, 1 H), 7,94 - 8,06 (a, 1 H).

Ejemplo 397

4-[(5R,8R)-3-hidroxi-3-metil-1-oxaespíro[4.5]dec-8-il]-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

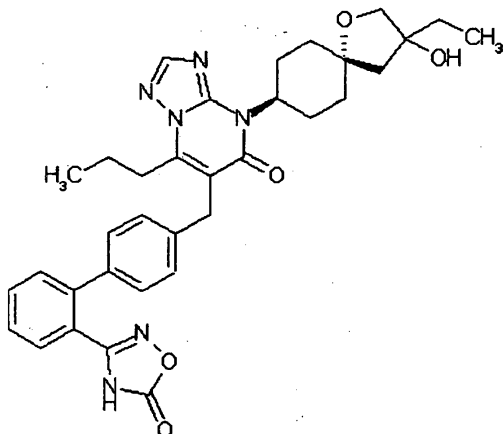


Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (208 mg), hidrogenocarbonato de sodio (336 mg) y dimetilsulfóxido (1,5 ml) se agitó a 60 °C durante 30 min, se añadió una solución de 4'-({4-[(5R,8R)-3-hidroxi-3-metil-1-oxaespíro[4.5]dec-8-il]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo (109 mg) en dimetilsulfóxido (1,5 ml), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 20 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (3 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (39 mg) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (37 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenosulfato de potasio y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice [eluyente: hexano / acetato de etilo = 40/60 → 15/85 (relación en volumen)] para dar el compuesto del título como un compuesto amorfo incoloro (30 mg, 25 %).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,09 (t, J = 7,5 Hz, 3 H), 1,42 (s, 3 H), 1,60 - 2,08 (m, 10 H), 2,27 (d, J = 14,8 Hz, 1 H), 2,59 - 2,78 (m, 2 H), 3,03 - 3,08 (m, 2 H), 3,67 (d, J = 9,3 Hz, 1 H), 3,77 (d, J = 9,3 Hz, 1 H), 3,98 (s, 2 H), 4,99 - 5,07 (m, 1 H), 7,26 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 7,34 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 7,38 - 7,41 (m, 1 H), 7,46 - 7,52 (m, 1 H), 7,57 - 7,63 (m, 1 H), 7,84 - 7,87 (m, 1 H), 7,91 (s, 1 H), 8,00 - 9,00 (a, 1 H).

Ejemplo 398

4-[(5R,8R)-3-etil-3-hidroxi-1-oxaespиро[4.5]dec-8-il]-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

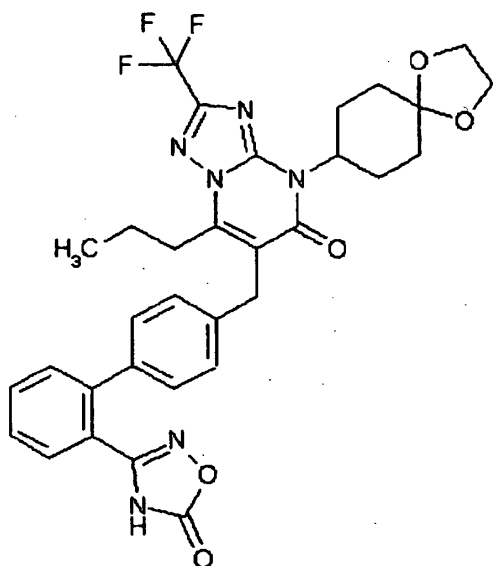


- 5 Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (202 mg), hidrogenocarbonato de sodio (319 mg) y dimetilsulfóxido (1,5 ml) se agitó a 60 °C durante 30 min, se añadió una solución de 4'-({4-[(5R,8R)-3-etil-3-hidroxi-1-oxaespиро[4.5]dec-8-il]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo (105 mg) en dimetilsulfóxido (1,5 ml), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 20 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (3 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (39 mg) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (37 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenosulfato de potasio y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice [eluyente: hexano / acetato de etilo = 50/50 → 25/75 (relación en volumen)] para dar el compuesto del título como un compuesto amorfo incoloro (27 mg, 23 %).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,01 (t, J = 7,5 Hz, 3 H), 1,07 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,60 - 1,88 (m, 11 H), 2,03 - 2,12 (m, 1 H), 2,19 (d, J = 13,5 Hz, 1 H), 2,57 - 2,75 (m, 2 H), 3,02 - 3,07 (m, 2 H), 3,68 (d, J = 9,6 Hz, 1 H), 3,74 (d, J = 9,6 Hz, 1 H), 3,96 (s, 2 H), 4,96 - 5,04 (m, 1 H), 7,25 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 7,30 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 7,39 - 7,42 (m, 1 H), 7,45 - 7,51 (m, 1 H), 7,57 - 7,62 (m, 1 H), 7,78 - 7,81 (m, 1 H), 7,90 (s, 1 H), 8,05 - 8,80 (a, 1 H).

Ejemplo 399

4-(1,4-dioxaespиро[4.5]dec-8-il)-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil-2-(trifluorometil)[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona



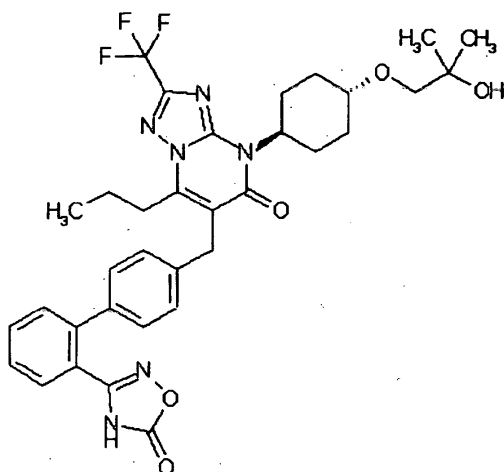
- 25 Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (396 mg), hidrogenocarbonato de sodio (638 mg) y dimetilsulfóxido (3 ml)

se agitó a 60 °C durante 30 min, se añadió 4'-[4-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il)-5-oxo-7-propil-2-(trifluorometil)-4,5-dihidro[1,2,9]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo (220 mg), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 20 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (3 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (75 mg) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (70 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenosulfato de potasio y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice [eluyente: hexano / acetato de etilo = 70/30 → 30/70 (relación en volumen)] para dar el compuesto del título como un compuesto amorfo incoloro (162 mg, 67 %).

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,07 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,67 - 1,89 (m, 8 H), 2,79 - 2,93 (m, 2 H), 3,03 - 3,08 (m, 2 H), 3,91 - 4,01 (m, 6 H), 4,93 - 5,02 (m, 1 H), 7,24 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 7,28 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 7,39 - 7,42 (m, 1 H), 7,44 - 7,50 (m, 1 H), 7,57 - 7,62 (m, 1 H), 7,73 - 7,76 (m, 1 H), 8,40 - 9,60 (a, 1 H).

Ejemplo 400

4-[trans-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)ciclohexil]-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil-2-(trifluorometil)[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

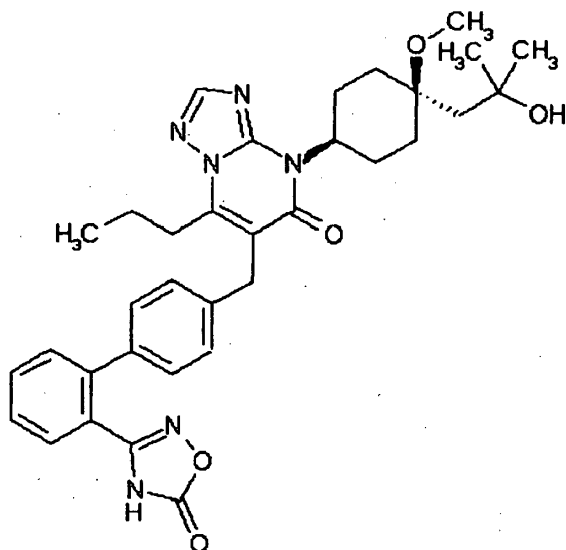


Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (344 mg), hidrogenocarbonato de sodio (554 mg) y dimetilsulfóxido (2 ml) se agitó a 60 °C durante 30 min, se añadió 4'-[4-[trans-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)ciclohexil]-5-oxo-7-propil-2-(trifluorometil)-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo (200 mg), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 20 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (2 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (65 mg) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (61 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenosulfato de potasio y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice [eluyente: hexano / acetato de etilo = 50/50 → 25/75 (relación en volumen)] para dar el compuesto del título como un compuesto amorfo incoloro (149 mg, 68 %).

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,07 (t, J = 7,5 Hz, 3 H), 1,17 (s, 6 H), 1,34 - 1,48 (m, 2 H), 1,68 - 1,81 (m, 4 H), 2,15 - 2,18 (m, 2 H), 2,30 - 2,55 (a, 1 H), 2,57 - 2,71 (m, 2 H), 3,02 - 3,07 (m, 2 H), 3,29 (s, 2 H), 3,36 - 3,46 (m, 1 H), 3,97 (s, 2 H), 4,95 - 5,04 (m, 1 H), 7,24 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 7,29 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 7,40 - 7,42 (m, 1 H), 7,45 - 7,50 (m, 1 H), 7,57 - 7,63 (m, 1 H), 7,73 - 7,76 (m, 1 H), 8,00 - 9,50 (a, 1 H).

Ejemplo 401

4-[cis-4-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metoxiciclohexil]-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

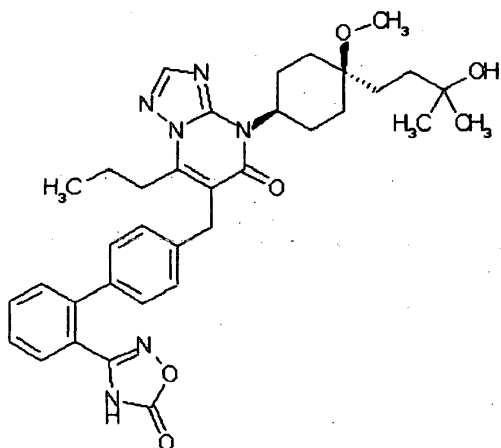


- 5 Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (146 mg), hidrogenocarbonato de sodio (235 mg) y dimetilsulfóxido (1 ml) se agitó a 60 °C durante 30 min, se añadió una solución de 4'-({4-[cis-4-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metoxiciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil)bifenil-2-carbonitrilo (79 mg) en dimetilsulfóxido (1 ml), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 15 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (2 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (28 mg) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (26 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenosulfato de potasio y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice [eluyente: hexano / acetato de etilo = 60/40 → 40/60 (relación en volumen)] para dar el compuesto del título como un compuesto amorfo incoloro (54 mg, 63 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,93 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,19 (s, 6 H), 1,39 - 1,56 (m, 6 H), 1,59 (s, 2 H), 2,06 - 2,11 (m, 2 H), 2,68 - 2,80 (m, 2 H), 2,90 - 2,96 (m, 2 H), 3,10 (s, 3 H), 3,95 (s, 2 H), 4,08 (s, 1 H), 4,82 - 4,90 (m, 1 H), 7,21 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 7,30 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 7,48 - 7,56 (m, 2 H), 7,62 - 7,69 (m, 2 H), 8,18 (s, 1 H), 11,80 - 12,80 (a, 1 H).

Ejemplo 402

4-[cis-4-(3-hidroxi-3-metilbutil)-4-metoxiciclohexil]-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona



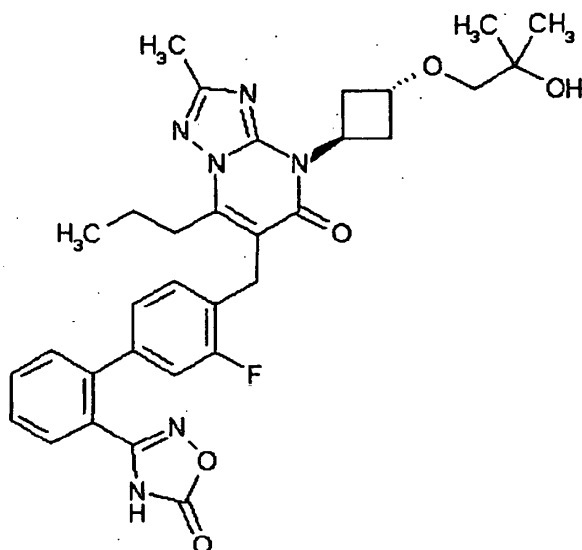
- 25 Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (723 mg), hidrogenocarbonato de sodio (1,16 g) y dimetilsulfóxido (2 ml) se

agitó a 60 °C durante 30 min, se añadió una solución de 4'-({4-[cis-4-(3-hidroxi-3-metilbutil)-4-metoxiciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo (390 mg) en dimetilsulfóxido (2 ml), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 17 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (4 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (135 mg) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (126 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenosulfato de potasio y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice [eluyente: hexano / acetato de etilo = 50/50 → 25/75 (relación en volumen)] para dar el compuesto del título como un compuesto amorfo incoloro (323 mg, 75 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,93 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,08 (s, 6 H), 1,26 - 1,58 (m, 10 H), 1,88 - 1,92 (m, 2 H), 2,69 - 2,80 (m, 2 H), 2,90 - 2,96 (m, 2 H), 3,08 (s, 3 H), 3,95 (s, 2 H), 4,09 (s, 1 H), 4,84 - 4,92 (m, 1 H), 7,21 (d, J = 8,1 Hz, 2 H), 7,30 (d, J = 8,1 Hz, 2 H), 7,48 - 7,56 (m, 2 H), 7,63 - 7,70 (m, 2 H), 8,18 (s, 1 H), 12,36 (s a, 1 H).

Ejemplo 403

6-{{[3-fluoro-2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil}-4-[trans-3-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)ciclobutil]-2-metil-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

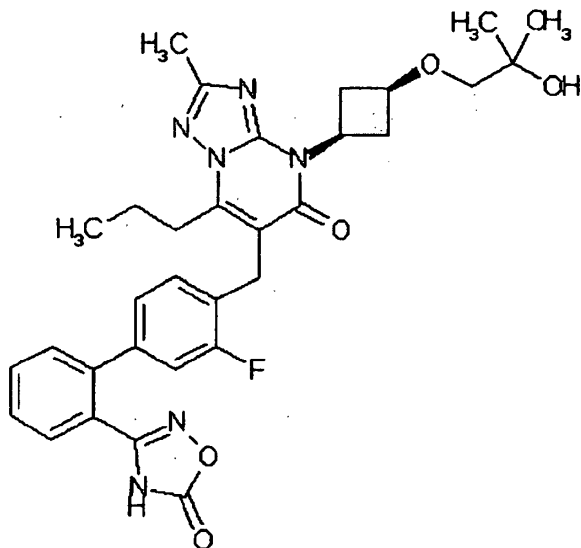


Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (834 mg), hidrogenocarbonato de sodio (1,34 g) y dimetilsulfóxido (2 ml) se agitó a 60 °C durante 30 min, se añadió una solución de 3'-fluoro-4'-({4-[trans-3-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)ciclobutil]-2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo (437 mg) en dimetilsulfóxido (3 ml), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (5 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (156 mg) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (146 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenosulfato de potasio y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice [eluyente: hexano / acetato de etilo = 50/50 → 35/65 (relación en volumen)] para dar el compuesto del título como un compuesto amorfo incoloro (328 mg, 68 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,93 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,11 (s, 6 H), 1,52 - 1,60 (m, 2 H), 2,24 - 2,31 (m, 2 H), 2,37 (s, 3 H), 2,85 - 2,90 (m, 2 H), 3,08 (s, 2 H), 3,11 - 3,21 (m, 2 H), 3,90 (s, 2 H), 4,24 - 4,28 (m, 1 H), 4,33 (s, 1 H), 5,56 - 5,67 (m, 1 H), 6,96 - 6,99 (m, 1 H), 7,13 - 7,24 (m, 2 H), 7,51 - 7,59 (m, 2 H), 7,65 - 7,71 (m, 2 H), 12,45 (s a, 1 H).

Ejemplo 404

6-[[3-fluoro-2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-4-[cis-3-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)ciclobutil]-2-metil-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona



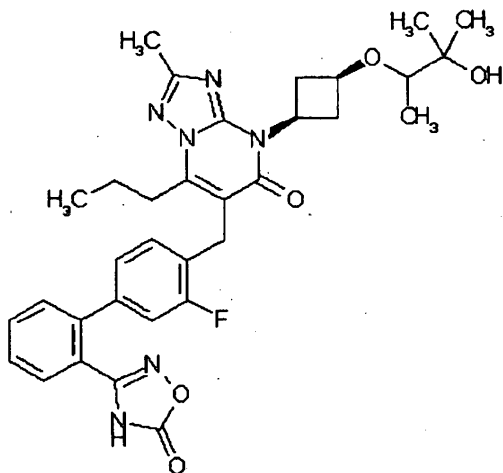
- 5 Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (1,16 g), hidrogenocarbonato de sodio (1,87 g) y dimetilsulfóxido (2 ml) se agitó a 60 °C durante 30 min, se añadió una solución de 3'-fluoro-4'-[[4-[cis-3-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)ciclobutil]-2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo (606 mg) en dimetilsulfóxido (3 ml), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El
- 10 disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (5 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (216 mg) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (202 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenosulfato de potasio y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice [eluyente: hexano / acetato de etilo = 50/50 → 35/65 (relación en volumen)] para dar el compuesto del título como un compuesto amorfo incoloro (542 mg, 81 %).
- 15

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,92 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,09 (s, 6 H), 1,52 - 1,60 (m, 2 H), 2,36 (s, 3 H), 2,51 - 2,61 (m, 2 H), 2,85 - 2,90 (m, 2 H), 2,96 - 3,05 (m, 2 H), 3,10 (s, 2 H), 3,76 - 3,85 (m, 1 H), 3,99 (s, 2 H), 4,30 (s, 1 H), 4,81 - 4,91 (m, 1 H), 6,96 - 6,99 (m, 1 H), 7,12 - 7,24 (m, 2 H), 7,50 - 7,58 (m, 2 H), 7,64 - 7,70 (m, 2 H), 12,47 (s a, 1 H).

20

Ejemplo 405

6-[[3-fluoro-2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-4-[cis-3-(2-hidroxi-1,2-dimetilpropoxi)ciclobutil]-2-metil-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

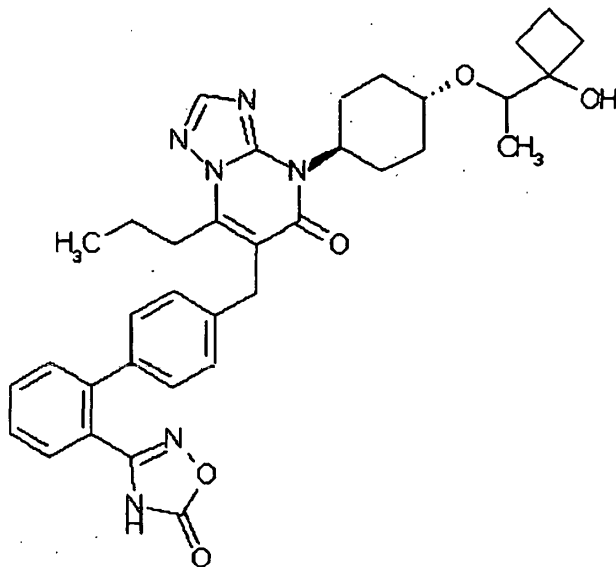


Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (806 mg), hidrogenocarbonato de sodio (1,29 g) y dimetilsulfóxido (2 ml) se agitó a 60 °C durante 30 min, se añadió una solución de 3'-fluoro-4'-({4-[cis-3-(2-hidroxi-1,2-dimetilpropoxi)ciclobutil]-2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil)bifenil-2-carbonitrilo (430 mg) en dimetilsulfóxido (2 ml), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (3 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (150 mg) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (141 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenosulfato de potasio y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice [eluyente: hexano / acetato de etilo = 50/50 → 35/65 (relación en volumen)] para dar el compuesto del título como un compuesto amorfo incoloro (542 mg, 81 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,92 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,02 (s, 3 H), 1,03 (d, J = 6,3 Hz, 3 H), 1,12 (s, 3 H), 1,52 - 1,57 (m, 2 H), 2,36 (s, 3 H), 2,54 - 2,58 (m, 2 H), 2,85 - 2,90 (m, 2 H), 2,96 - 3,08 (m, 2 H), 3,14 (c, J = 6,3 Hz, 1 H), 3,85 - 3,94 (m, 3 H), 4,13 (s, 1 H), 4,83 - 4,95 (m, 1 H), 6,96 - 6,99 (m, 1 H), 7,12 - 7,16 (m, 1 H), 7,21 (t, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,51 - 7,59 (m, 2 H), 7,65 - 7,70 (m, 2 H), 12,47 (s a, 1 H).

Ejemplo 406

4-{trans-4-[1-(1-hidroxiciclobutil)etoxi]ciclohexil}-6-{{2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil}-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

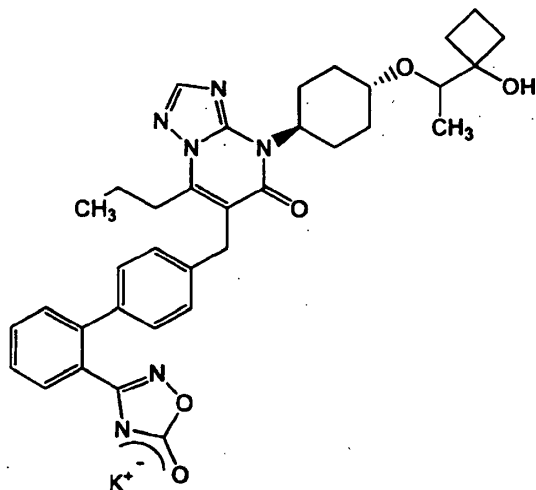


Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (2,67 g), hidrogenocarbonato de sodio (4,30 g) y dimetilsulfóxido (7 ml) se agitó a 60 °C durante 30 min, se añadió una solución de 4'-[4-{trans-4-[1-(1-hidroxiciclobutil)etoxi]ciclohexil}-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo (1,45 g) en dimetilsulfóxido (8 ml), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (10 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (503 mg) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (472 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenosulfato de potasio y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice [eluyente: hexano / acetato de etilo = 50/50 → 35/65 (relación en volumen)] para dar el compuesto del título como un compuesto amorfo incoloro (890 mg, 56 %).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,08 (t, J = 7,5 Hz, 3 H), 1,14 (d, J = 6,3 Hz, 3 H), 1,32 - 1,59 (m, 3 H), 1,70 - 1,90 (m, 4 H), 1,98 - 2,17 (m, 6 H), 2,41 (s a, 2 H), 2,59 - 2,74 (m, 2 H), 3,03 - 3,08 (m, 2 H), 3,46 - 3,58 (m, 2 H), 3,97 (s, 2 H), 4,97 - 5,05 (m, 1 H), 7,25 (d, J = 7,8 Hz, 2 H), 7,32 (d, J = 7,8 Hz, 2 H), 7,39 - 7,42 (m, 1 H), 7,45 - 7,51 (m, 1 H), 7,57 - 7,63 (m, 1 H), 7,80 - 7,83 (m, 1 H), 7,91 (s, 1 H), 8,20 (s a, 1 H).

Ejemplo 407

Sal de potasio de 4-{trans-4-[1-(1-hidroxiciclobutil)etoxi]ciclohexil}-6-{[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil}-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

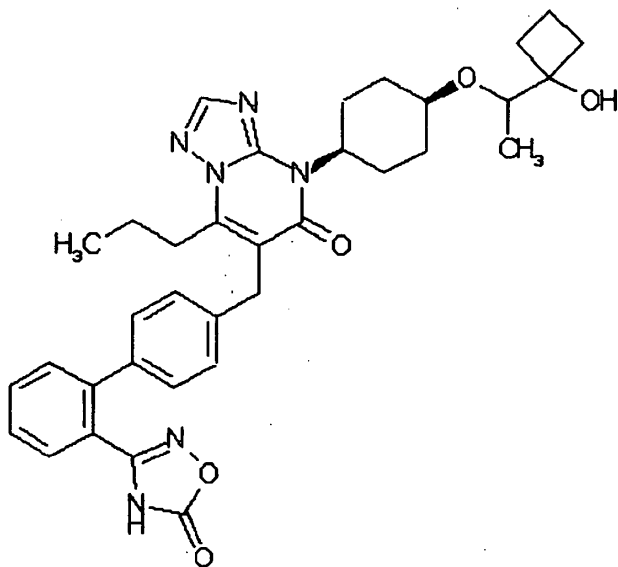


- 5 A una solución de 4-{trans-4-[1-(1-hidroxiciclobutil)etoxi]ciclohexil}-6-{[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil}-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona (860 mg) en isopropanol (5 ml) se añadió una solución acuosa de hidróxido de potasio 8 N (173 μ l), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente 10 min. El disolvente se evaporó a presión reducida, el residuo obtenido se mezcló con éter diisopropílico (15 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. El precipitado se recogió por filtración, y se secó para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (905 mg, 99 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,96 (t, J = 7,5 Hz, 3 H), 1,01 (d, J = 6,9 Hz, 3 H), 1,17 - 2,13 (m, 15 H), 2,50 - 2,60 (m, 2 H), 2,92 - 2,97 (m, 2 H), 3,31 - 3,43 (m, 2 H), 3,90 (s, 2 H), 4,85 - 4,95 (m, 1 H), 7,16 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 7,21 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 7,25 - 7,47 (m, 4 H), 8,16 (s, 1 H).

Ejemplo 408

- 15 4-{cis-4-[1-(1-hidroxiciclobutil)etoxi]ciclohexil}-6-{[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil}-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona



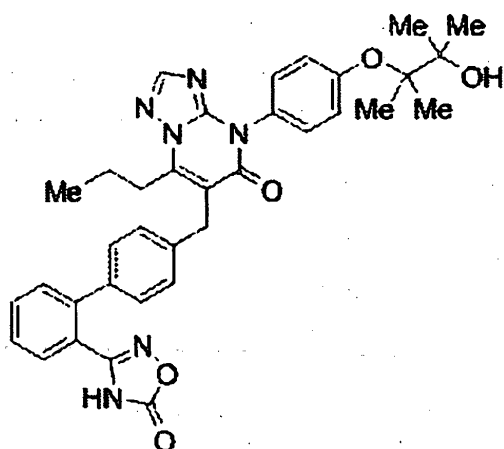
- 20 Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (0,92 g), hidrogenocarbonato de sodio (1,48 g) y dimetilsulfóxido (3 ml) se agitó a 60 °C durante 30 min, se añadió una solución de 4'-[4-{cis-4-[1-(1-hidroxiciclobutil)etoxi]ciclohexil}-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo (0,50 g) en dimetilsulfóxido (4 ml), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a

presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (5 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (178 mg) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (167 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenosulfato de potasio y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice [eluyente: hexano / acetato de etilo = 60/40 → 35/65 (relación en volumen)] para dar el compuesto del título como un compuesto amorfo incoloro (278 mg, 51 %).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,08 (t, J = 7,5 Hz, 3 H), 1,16 (d, J = 6,3 Hz, 3 H), 1,37 - 1,62 (m, 6 H), 1,72 - 2,21 (m, 8 H), 2,76 - 3,09 (m, 4 H), 3,52 (c, J = 6,3 Hz, 1 H), 3,76 (s a, 1 H), 3,76 - 3,96 (m, 1 H), 3,96 (s, 2 H), 4,98 - 5,06 (m, 1 H), 7,26 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 7,30 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 7,41 - 7,49 (m, 2 H), 7,56 - 7,62 (m, 1 H), 7,79 - 7,81 (m, 1 H), 7,91 (s, 1 H), 8,20 - 9,60 (a, 1 H).

Ejemplo 409

4-[4-(2-hidroxi-1,1,2-trimetilpropoxi)fenil]-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

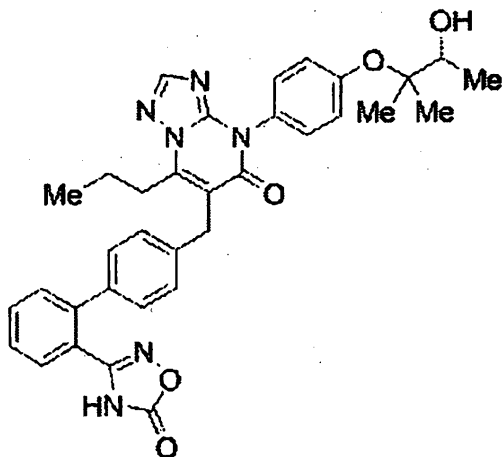


Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (1,5 g), hidrogenocarbonato de sodio (2,2 g) y dimetilsulfóxido (9 ml) se agitó a 50 °C durante 30 min, se añadió 4'-({4-[4-(2-hidroxi-1,1,2-trimetilpropoxi)fenil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo (0,98 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 15 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (9 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,34 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,31 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con ácido clorhídrico 1 M, una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como un sólido amorfo de color amarillo pálido (0,52 g, 48 %).

RMN de ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 0,97 (t, J = 7,4 Hz, 3 H), 1,26 (s, 12 H), 1,53 - 1,68 (m, 2 H), 2,96 - 3,03 (m, 2 H), 4,00 (s, 2 H), 4,44 (s, 1 H), 7,07 - 7,76 (m, 12 H), 8,07 (s, 1 H), 12,39 (s, 1 H)

Ejemplo 410

4-[4-(2-hidroxi-1,1-dimetilpropoxi)fenil]-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

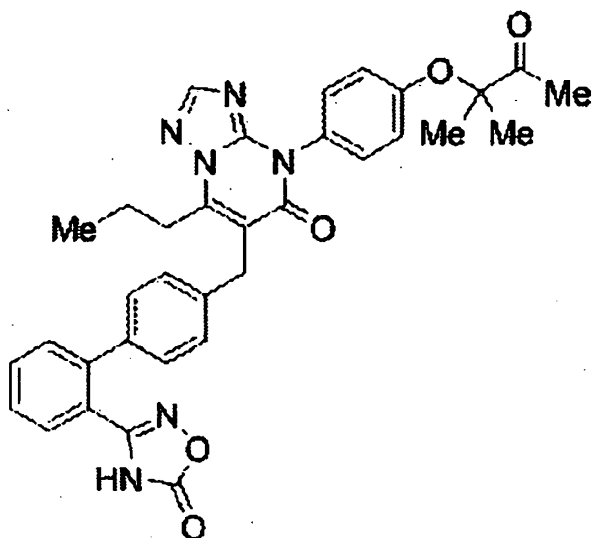


- 5 Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (1,1 g), hidrogenocarbonato de sodio (1,6 g) y dimetilsulfóxido (6 ml) se agitó a 50 °C durante 30 min, se añadió 4'-([4-[4-(2-hidroxi-1,1-dimetilpropoxi)fenil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil)bifenil-2-carbonitrilo (0,70 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 15 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (6 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,25 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,23 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con ácido clorhídrico 1 M y, a continuación, con una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como un sólido amorfo de color amarillo pálido (0,34, 43 %).

RMN de ^1H (300 MHz, CLOROFORMO- d) δ 1,14 (t, J = 7,4 Hz, 3 H), 1,21 (d, J = 6,4 Hz, 3 H), 1,27 (s, 6 H), 1,77 - 1,92 (m, 2 H), 2,57 - 2,68 (m, 1 H), 3,09 - 3,23 (m, 2 H), 3,86 (c, J = 6,4 Hz, 1 H), 4,02 (s, 2 H), 7,04 - 8,38 (m, 14 H)

Ejemplo 411

- 20 4-[4-(1,1-dimetil-2-oxopropoxi)fenil]-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona



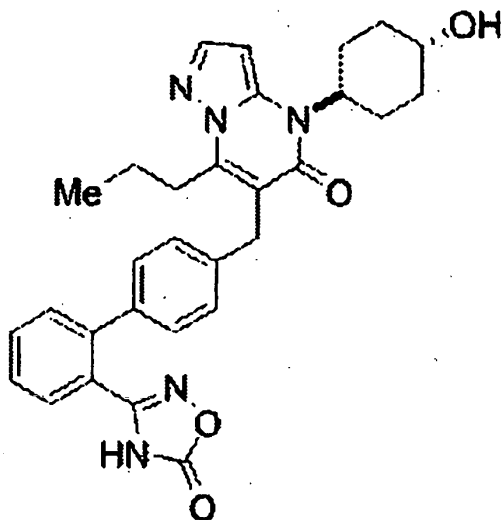
- 25 A una solución de 4-[4-(2-hidroxi-1,1-dimetilpropoxi)fenil]-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona (0,24 g) en cloruro de metileno (4 ml) se añadió 1,1,1-tris(acetiloxi)-1,1-dihidro-1,2-benzodioxol-3-(1H)-ona (0,25 g), y la mezcla se agitó durante 3 h. Acetato de etilo, agua y tiosulfato de sodio se añadieron a la mezcla de reacción, y la mezcla se agitó durante 30 min. Después de

agitar, la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como un sólido amorfo incoloro (0,20 g, 85 %).

5 RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,97 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,49 (s, 6 H), 1,53 - 1,68 (m, 2 H), 2,28 (s, 3 H), 2,94 - 3,03 (m, 2 H), 3,99 (s, 2 H), 6,83 - 7,74 (m, 12 H), 8,06 (s, 1 H), 12,39 (s, 1 H)

Ejemplo 412

4-(trans-4-hidroxiciclohexil)-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propilpirazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

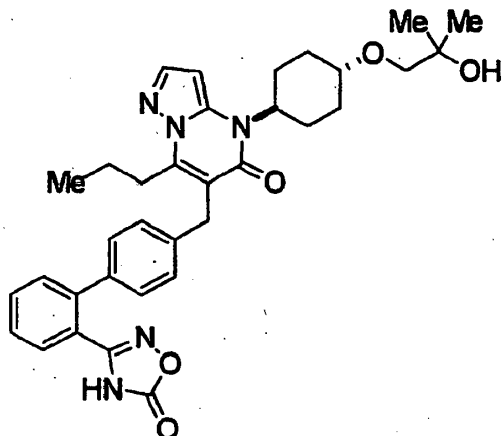


10 Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (0,70 g), hidrogenocarbonato de sodio (1,0 g) y dimetilsulfóxido (5 ml) se agitó a 50 °C durante 30 min, se añadió 4'-[[4-(trans-4-hidroxiciclohexil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo (0,47 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 23 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (5 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,20 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,18 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con ácido clorhídrico 1 M, a continuación una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,48 g, 90 %).

20 RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,92 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,27 - 1,98 (m, 6 H), 2,19 - 2,53 (m, 4 H), 2,89 - 3,02 (m, 2 H), 3,49 - 3,65 (m, 1 H), 3,93 (s, 2 H), 4,53 - 4,92 (m, 2 H), 6,40 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 7,15 - 7,87 (m, 9 H), 12,36 (s, 1 H)

Ejemplo 413

4-[trans-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)ciclohexil]-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propilpirazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona



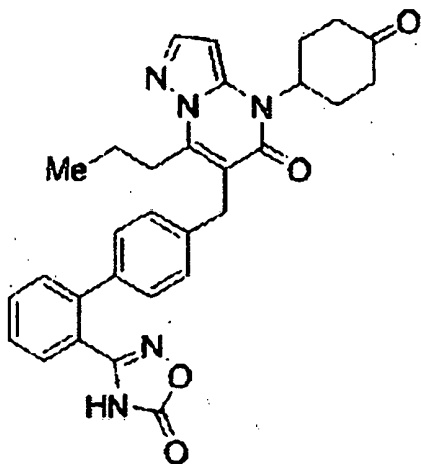
- 5 Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (42 g), hidrogenocarbonato de sodio (61 g) y dimetilsulfóxido (240 ml) se agitó a 50 °C durante 30 min. Se añadió 4'-([4-[trans-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil)bifenil-2-carbonitrilo (32 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 15 h. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, y la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y agua. Después de la extracción con acetato de etilo, la capa orgánica se lavó con salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (300 ml). Se añadieron, de manera sucesiva, N,N'-carbonildiimidazol (11,5 g) y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (10,6 ml) a la solución de tetrahidrofurano que se ha mencionado en lo que antecede, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, y se añadió ácido clorhídrico 1 M. Después de la extracción con acetato de etilo, la capa orgánica se lavó, de manera sucesiva, con hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido amorfo. El sólido se disolvió en acetona, y se cristalizó. El sólido resultante se recogió por filtración, se lavó con acetona, y se secó a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (25,9 g, 73 %).
- 20 RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,92 (t, J = 7,4 Hz, 3 H), 1,07 (s, 6 H), 1,25 - 1,76 (m, 6 H), 2,02 - 2,48 (m, 4 H), 2,89 - 3,00 (m, 2 H), 3,20 (s, 2 H), 3,33 - 3,46 (m, 1 H), 3,93 (s, 2 H), 4,24 (s, 1 H), 4,67 (s a, 1 H), 6,41 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 7,17 - 7,85 (m, 9 H), 12,35 (s a, 1 H)

La forma de cristal se caracterizó mediante patrón de difracción de rayos X de polvo usando radiación de rayos X de $\text{CuK}\alpha$, que tiene unos picos seleccionados de una lista que consiste en:

ángulo de difracción: 2θ (°)	distancia interplanar: valor de d (Å)
9,94	8,8912
15,08	5,8702
15,7	5,6398
15,82	5,5973
18,6	4,7665
18,66	4,7513
19,52	4,5439
19,96	4,4447
23,08	3,8504

Ejemplo 414

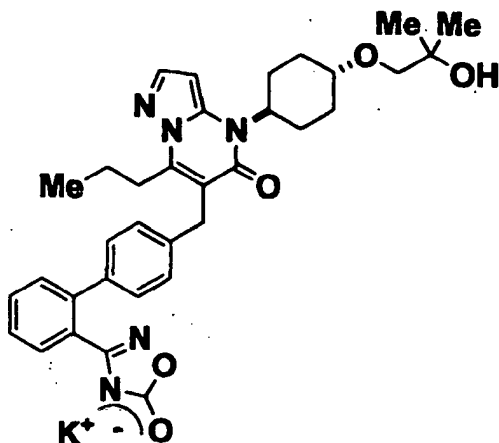
- 5 4-(4-oxociclohexil)-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propilpirazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona



- 10 A una solución de 4-(trans-4-hidroxiciclohexil)-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propilpirazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona (0,20 g) en cloruro de metileno (4 ml) se añadió 1,1,1-tris(acetiloxy)-1,1-dihidro-1,2-benzodioxol-3-(1H)-ona (0,24 g), y la mezcla se agitó durante 18 h. Acetato de etilo, agua y tiosulfato de sodio se añadieron a la mezcla de reacción, y la mezcla se agitó durante 30 min. Después de agitar, la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como un sólido amorfo incoloro (0,091 g, 45 %).
- 15 RMN de ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 0,92 (t, $J = 7,2$ Hz, 3 H), 1,44 - 1,59 (m, 2 H), 1,88 - 2,05 (m, 2 H), 2,23 - 2,39 (m, 2 H), 2,57 - 3,04 (m, 6 H), 3,95 (s, 2 H), 5,18 (s a, 1 H), 6,51 (d, $J = 2,3$ Hz, 1 H), 7,15 - 7,88 (m, 9 H), 12,35 (s, 1 H)

Ejemplo 415

Sal de potasio de 4-[trans-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)ciclohexil]-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,9-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propilpirazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

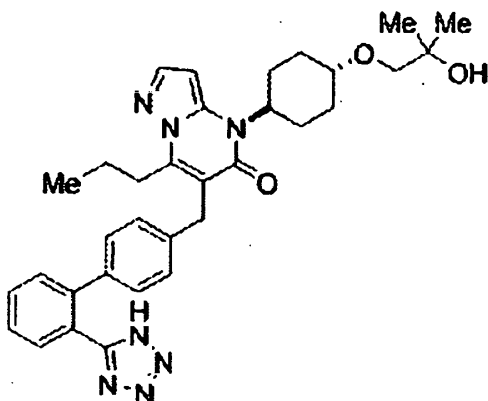


- 5 A una solución (2 ml) de 4-[trans-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)ciclohexil]-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propilpirazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona (0,16 g) en etanol se añadió una solución acuosa de hidróxido de potasio 8 M (0,034 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se solidificó con éter diisopropílico para dar el compuesto del título como un sólido amorfo incoloro (0,16 g, 94 %).

- 10 RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,95 (t, J = 7,4 Hz, 3 H), 1,07 (s, 6 H), 1,25 - 1,44 (m, 2 H), 1,49 - 1,74 (m, 4 H), 2,03 - 2,14 (m, 2 H), 2,29 - 2,47 (m, 2 H), 2,91 - 3,01 (m, 2 H), 3,20 (s, 2 H), 3,35 - 3,48 (m, 1 H), 3,88 (s, 2 H), 4,25 (s a, 1 H), 4,50 - 4,85 (m, 1 H), 6,40 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 7,11 - 7,50 (m, 8 H), 7,81 (d, J = 2,3 Hz, 1 H)

Ejemplo 416

- 15 4-[trans-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)ciclohexil]-7-propil-6-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-il]metil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona



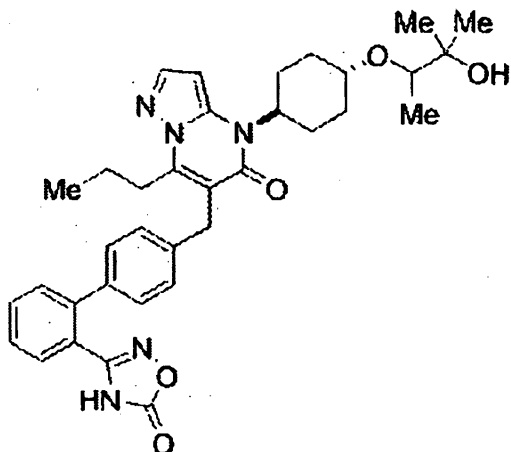
- Una mezcla de 4'-([4-[trans-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil)bifenil-2-carbonitrilo (0,15 g), trimetilsililazida (0,54 ml), óxido de dibutilestaño (0,086 g) y tolueno (3 ml) se agitó a 100 °C durante 5 días. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (2 ml). Se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (solución de tetrahidrofurano 1,0 M, 0,9 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con ácido clorhídrico 1 M, a continuación con una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como un sólido amorfo incoloro (0,075 g, 45 %).

- 20 RMN de ^1H (300 MHz, CLOROFORMO- d) δ 1,08 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,20 (s, 6 H), 1,34 - 1,90 (m, 6 H), 2,12 - 2,53 (m, 4 H), 3,05 - 3,13 (m, 2 H), 3,26 - 3,52 (m, 4 H), 3,98 (s, 2 H), 4,46 - 4,92 (m, 1 H), 6,00 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 7,13 - 8,29 (m, 9 H), 12,06 (s, 1 H)

30

Ejemplo 417

4-[trans-4-(2-hidroxi-1,2-dimetilpropoxi)ciclohexil]-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propilpirazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

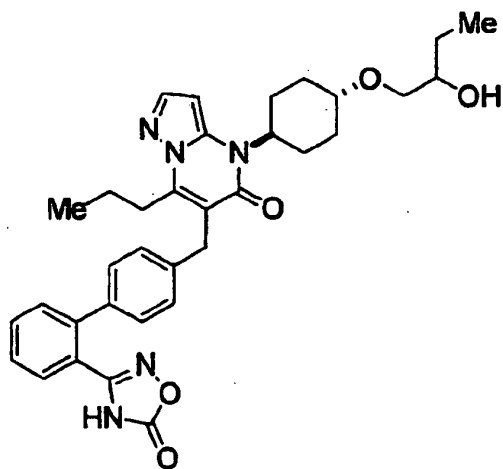


- 5 Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (0,68 g), hidrogenocarbonato de sodio (1,0 g) y dimetilsulfóxido (5 ml) se agitó a 50 °C durante 30 min, se añadió 4'-([4-[trans-4-(2-hidroxi-1,2-dimetilpropoxi)ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil)bifenil-2-carbonitrilo (0,45 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 20 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (5 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,16 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,15 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con ácido clorhídrico 1 M y con una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como un sólido amorfo de color amarillo pálido (0,37 g, 73 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,92 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,00 (s, 3 H), 1,05 (d, J = 6,2 Hz, 3 H), 1,09 (s, 3 H), 1,23 - 1,72 (m, 6 H), 1,92 - 2,14 (m, 2 H), 2,27 - 2,48 (m, 2 H), 2,89 - 2,99 (m, 2 H), 3,24 (c, J = 6,2 Hz, 1 H), 3,39 - 3,54 (m, 1 H), 3,93 (s, 2 H), 4,06 (s, 1 H), 4,67 (s a, 1 H), 6,43 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 7,15 - 7,89 (m, 9 H), 12,36 (s a, 1 H)

20 Ejemplo 418

4-[trans-4-(2-hidroxibutoxi)ciclohexil]-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propilpirazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona



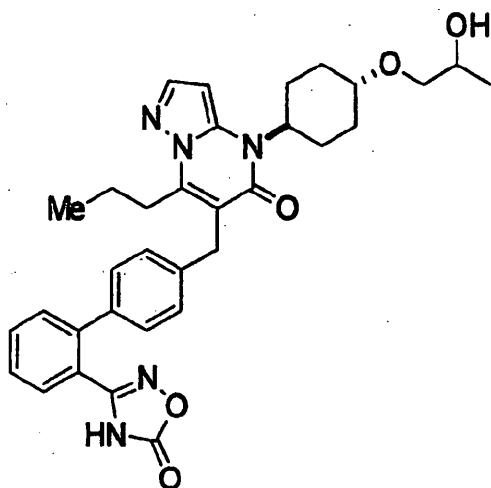
- 25 A una solución de 4'-([4-[trans-4-(2-hidroxietoxi)ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil)bifenil-2-carbonitrilo (0,64 g) en cloruro de metileno (6 ml) se añadió 1,1,1-tris(acetiloxi)-1,1-dihidro-1,2-benzodioxol-3-(1H)-ona (1,1 g), y la mezcla se agitó durante 5 h. Acetato de etilo, agua y tiosulfato de sodio se añadieron a la mezcla de reacción, y la mezcla se agitó durante 30 min. Después de agitar, la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el

disolvente se evaporó. Esta se disolvió en tetrahidrofurano (4 ml), bromuro de etilmagnesio se añadió gota a gota (solución de tetrahidrofurano 3 M, 0,26 ml) a 0 °C, y la mezcla se agitó durante 4 h. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y, a continuación, se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se purificó en bruto por cromatografía en columna sobre gel de sílice. Este se disolvió en dimetilsulfóxido (1,1 ml), se añadió cloruro de hidroxilamonio (0,12 g) e hidrogenocarbonato de sodio (0,19 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 20 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (1,1 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,027 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,025 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con ácido clorhídrico 1 M, a continuación con una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como un sólido amorfo de color amarillo pálido (0,046 g, 6 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,83 - 0,97 (m, 6 H), 1,20 - 1,75 (m, 8 H), 2,02 - 2,15 (m, 2 H), 2,26 - 2,48 (m, 2 H), 2,83 - 2,99 (m, 2 H), 3,22 - 3,50 (m, 4 H), 3,93 (s, 2 H), 4,40 - 4,85 (m, 2 H), 6,41 (d, J = 1,9 Hz, 1 H), 7,16 - 7,89 (m, 9 H), 12,35 (s a, 1 H)

Ejemplo 419

4-[trans-4-(2-hidroxipropoxi)ciclohexil]-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propilpirazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

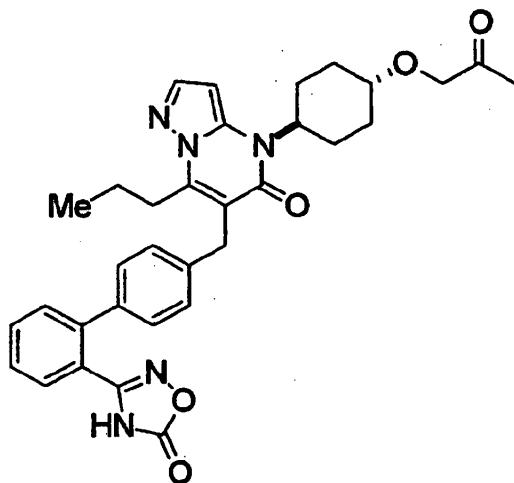


Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (0,91 g), hidrogenocarbonato de sodio (1,38 g) y dimetilsulfóxido (5 ml) se agitó a 50 °C durante 30 min, se añadió 4'-((4-[trans-4-(2-hidroxipropoxi)ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo (0,57 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (5 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,21 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,20 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con ácido clorhídrico 1 M, a continuación con una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como un sólido amorfo incoloro (0,48 g, 76 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,92 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,04 (d, J = 6,1 Hz, 3 H), 1,24 - 1,75 (m, 6 H), 2,02 - 2,16 (m, 2 H), 2,28 - 2,47 (m, 2 H), 2,90 - 2,98 (m, 2 H), 3,17 - 3,26 (m, 1 H), 3,29 - 3,47 (m, 2 H), 3,60 - 3,78 (m, 1 H), 3,93 (s, 2 H), 4,51 (d, J = 4,5 Hz, 1 H), 4,66 (s a, 1 H), 6,41 (d, J = 1,9 Hz, 1 H), 7,17 - 7,88 (m, 9 H), 12,36 (s, 1 H)

Ejemplo 420

6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-4-[trans-4-(2-oxopropoxi)ciclohexil]-7-propilpirazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

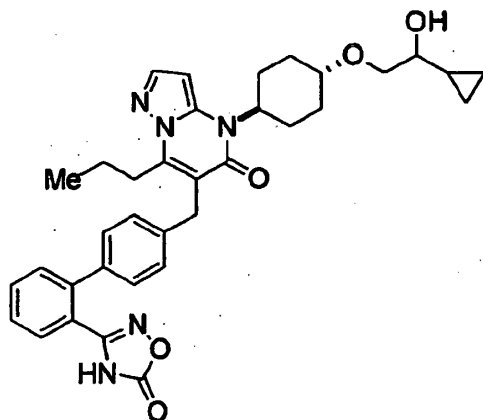


- 5 A una solución de 4-[trans-4-(2-hidroxipropoxi)ciclohexil]-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propilpirazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona (0,38 g) en cloruro de metileno (3 ml) se añadió 1,1,1-tris(acetiloxi)-1,1-dihidro-1,2-benzodioxol-3-(1H)-ona (0,55 g), y la mezcla se agitó durante 15 h. Acetato de etilo, agua y tiosulfato de sodio se añadieron a la mezcla de reacción, y la mezcla se agitó durante 30 min. Después de agitar, la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como un sólido amorfo incoloro (0,34 g, 90 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,92 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,28 - 1,76 (m, 6 H), 2,02 - 2,17 (m, 5 H), 2,29 - 2,48 (m, 2 H), 2,88 - 3,01 (m, 2 H), 3,44 (t, J = 11,0 Hz, 1 H), 3,93 (s, 2 H), 4,14 (s, 2 H), 4,65 (s a, 1 H), 6,41 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 7,19 - 7,88 (m, 9 H), 12,36 (s, 1 H)

15 Ejemplo 421

4-[trans-4-(2-ciclopropil-2-hidroxietoxi)ciclohexil]-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propilpirazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona



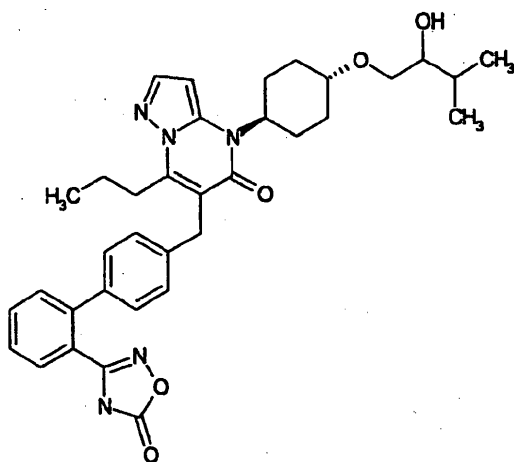
- 20 Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (0,68 g), hidrogenocarbonato de sodio (1,0 g) y dimetilsulfóxido (4 ml) se agitó a 50 °C durante 30 min, se añadió 4'-((4-[trans-4-(2-ciclopropil-2-hidroxietoxi)ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil)bifenil-2-carbonitrilo (0,45 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (4 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,16 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,15 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con ácido clorhídrico 1 M, a continuación con una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título

como un sólido amorfo de color amarillo pálido (0,40 g, 81 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,17 - 0,42 (m, 4 H), 0,74 - 0,88 (m, 1 H), 0,92 (t, $J = 7,3$ Hz, 3 H), 1,25 - 1,74 (m, 6 H), 2,05 - 2,17 (m, 2 H), 2,28 - 2,47 (m, 2 H), 2,87 - 3,13 (m, 3 H), 3,35 - 3,49 (m, 3 H), 3,93 (s, 2 H), 4,50 (d, $J = 4,9$ Hz, 1 H), 4,69 (s a, 1 H), 6,42 (d, $J = 2,1$ Hz, 1 H), 7,18 - 7,86 (m, 9 H), 12,38 (s, 1 H)

5 Ejemplo 422

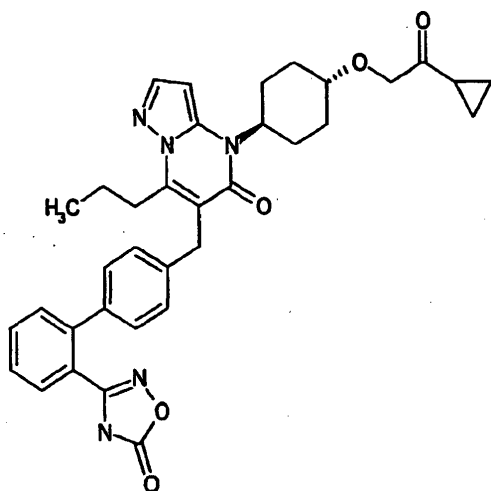
4-[trans-4-(2-hidroxi-3-metilbutoxi)ciclohexil]-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propilpirazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona



- Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (0,47 g), hidrogenocarbonato de sodio (0,71 g) y dimetilsulfóxido (3 ml) se agitó a 50 °C durante 30 min, se añadió 4'-({4-[trans-4-(2-hidroxi-3-metilbutoxi)ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo (0,31 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (3 ml). Se añadieron N,N'-carbonyldiimidazol (0,11 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,10 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con ácido clorhídrico 1 M, a continuación con una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como un sólido amorfo incoloro (0,29 g, 85 %).
- RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,83 (d, $J = 6,8$ Hz, 3 H), 0,87 (d, $J = 7,0$ Hz, 3 H), 0,92 (t, $J = 7,3$ Hz, 3 H), 1,24 - 1,73 (m, 7 H), 2,03 - 2,17 (m, 2 H), 2,25 - 2,48 (m, 2 H), 2,86 - 2,99 (m, 2 H), 3,26 - 3,46 (m, 3 H), 3,93 (s, 2 H), 4,41 (d, $J = 4,5$ Hz, 1 H), 4,68 (s a, 1 H), 6,42 (d, $J = 2,1$ Hz, 1 H), 7,17 - 7,90 (m, 9 H), 12,38 (s a, 1 H)

Ejemplo 423

- 4-[trans-4-(2-ciclopropil-2-oxoetoxi)ciclohexil]-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propilpirazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

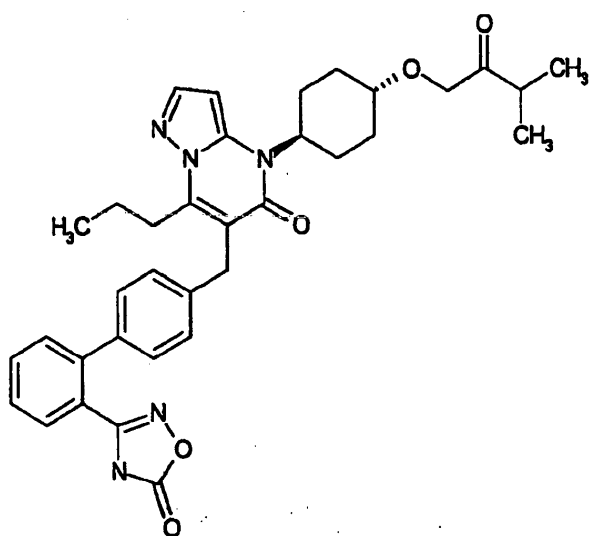


A una solución de 4-[trans-4-(2-ciclopropil-2-hidroxietoxi)ciclohexil]-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propilpirazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona (0,25 g) en cloruro de metileno (3 ml) se añadió 1,1,1-tris(acetiloxi)-1,1-dihidro-1,2-benzyodioxol-3-(1H)-ona (0,35 g), y la mezcla se agitó durante 2 h. Acetato de etilo, agua y tiosulfato de sodio se añadieron a la mezcla de reacción, y la mezcla se agitó durante 30 min. Después de agitar, la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como un sólido amorfo incoloro (0,21 g, 83 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,81 - 0,99 (m, 7 H), 1,31 - 1,76 (m, 6 H), 2,05 - 2,48 (m, 5 H), 2,87 - 3,00 (m, 2 H), 3,39 - 3,53 (m, 1 H), 3,93 (s, 2 H), 4,29 (s, 2 H), 4,68 (s a, 1 H), 6,43 (d, $J = 2,3$ Hz, 1 H), 7,18 - 7,86 (m, 9 H), 12,39 (s a, 1 H)

Ejemplo 424

4-[trans-4-(3-metil-2-oxobutoxi)ciclohexil]-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propilpirazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

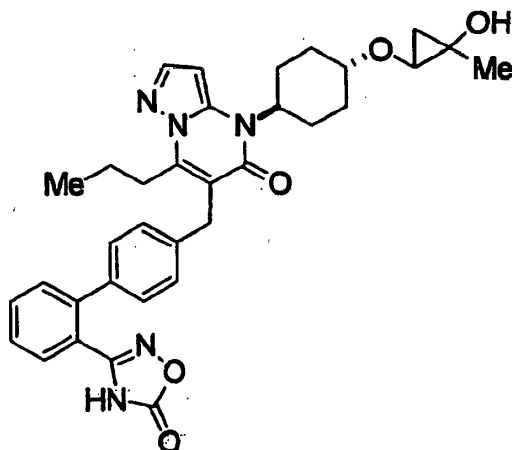


A una solución de 4-[trans-4-(2-hidroxi-3-metilbutoxi)ciclohexil]-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propilpirazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona (0,19 g) en cloruro de metileno (2 ml) se añadió 1,1,1-tris(acetiloxi)-1,1-dihidro-1,2-benzyodioxol-3-(1H)-ona (0,26 g), y la mezcla se agitó durante 2 h. Acetato de etilo, agua y tiosulfato de sodio se añadieron a la mezcla de reacción, y la mezcla se agitó durante 30 min. Después de agitar, la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como un sólido amorfo incoloro (0,047 g, 25 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,92 (t, $J = 7,3$ Hz, 3 H), 1,01 (d, $J = 6,8$ Hz, 6 H), 1,30 - 1,75 (m, 6 H), 2,04 - 2,47 (m, 4 H), 2,73 (spt, $J = 6,9$ Hz, 1 H), 2,89 - 2,99 (m, 2 H), 3,38 - 3,48 (m, 1 H), 3,93 (s, 2 H), 4,26 (s, 2 H), 4,67 (s a, 1 H), 6,42 (d, $J = 2,1$ Hz, 1 H), 7,06 - 7,93 (m, 9 H), 12,38 (s a, 1 H)

Ejemplo 425

4-(trans-4-[[[(1R,2S)-2-hidroxi-2-metilciclopropil]oxi]ciclohexil]-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propilpirazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

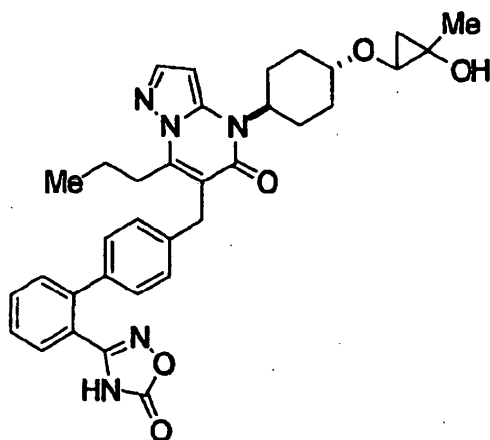


- 5 Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (0,56 g), hidrogenocarbonato de sodio (0,84 g) y dimetilsulfóxido (3,5 ml) se agitó a 50 °C durante 30 min, se añadió 4'-({4-[trans-4-({2-metil-2-[(trietilsilil)oxi]ciclopropil}oxi)ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo (0,44 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 20 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (3 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,13 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,12 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. A la mezcla de reacción se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (solución de tetrahidrofurano 1 M, 1,5 ml), y la mezcla se agitó a 60 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con ácido clorhídrico 1 M, a continuación con una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como un sólido amorfo de color amarillo pálido (0,11 g, 28 %).

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,55 (d, J = 5,7 Hz, 2 H), 0,93 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,20 (s, 3 H), 1,30 - 1,76 (m, 6 H), 2,08 - 2,22 (m, 2 H), 2,29 - 2,48 (m, 2 H), 2,89 - 3,03 (m, 3 H), 3,48 - 3,64 (m, 1 H), 3,94 (s, 2 H), 4,68 (s a, 1 H), 4,88 (s, 1 H), 6,43 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 7,18 - 7,88 (m, 9 H), 12,39 (s a, 1 H)

Ejemplo 426

4-(trans-4-[[[(1R,2R)-2-hidroxi-2-metilciclopropil]oxi]ciclohexil]-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propilpirazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona



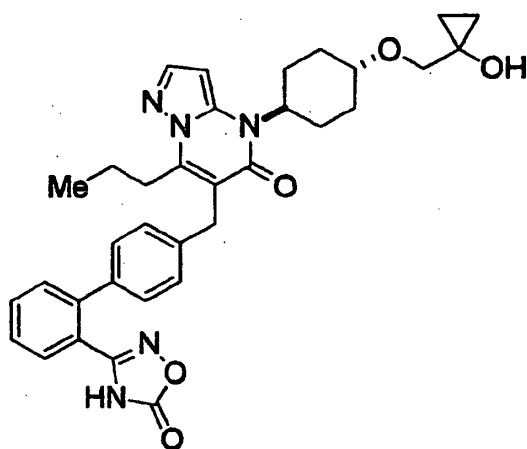
- 25 Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (0,56 g), hidrogenocarbonato de sodio (0,84 g) y dimetilsulfóxido (3,5 ml) se agitó a 50 °C durante 30 min, se añadió 4'-({4-[trans-4-({2-metil-2-[(trietilsilil)oxi]ciclopropil}oxi)ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo (0,44 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 20 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se

disolvió en tetrahidrofurano (3 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,13 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,12 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. A la mezcla de reacción se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (solución de tetrahidrofurano 1 M, 1,5 ml), y la mezcla se agitó a 60 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con ácido clorhídrico 1 M y, a continuación, con una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como un sólido amorfo de color amarillo pálido (0,82 g, 20 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,92 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,18 (d, J = 6,8 Hz, 2 H), 1,28 - 1,73 (m, 6 H), 2,01 - 2,19 (m, 5 H), 2,26 - 2,48 (m, 2 H), 2,91 - 3,01 (m, 2 H), 3,37 - 3,55 (m, 2 H), 3,93 (s, 2 H), 3,98 - 4,07 (m, 1 H), 4,72 (s a, 1 H), 6,44 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 7,17 - 7,87 (m, 9 H), 12,40 (s a, 1 H)

Ejemplo 427

4-{trans-4-[(1-hidrox ciclopropil)metoxi]ciclohexil}-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propilpirazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

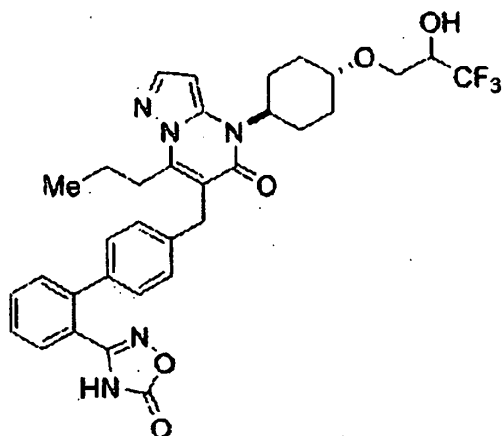


Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (0,83 g), hidrogenocarbonato de sodio (1,26 g) y dimetilsulfóxido (5 ml) se agitó a 50 °C durante 30 min, se añadió 4'-[(4-{trans-4-[(1-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi]ciclopropil)metoxi]ciclohexil}-5-oxo-7-propil-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo (0,67 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (5 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,20 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,18 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. A la mezcla de reacción se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (solución de tetrahidrofurano 1 M, 5 ml), y la mezcla se agitó a 60 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con ácido clorhídrico 1 M, a continuación con una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como un sólido amorfo de color amarillo pálido (0,27 g, 44 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,40 - 0,59 (m, 4 H), 0,92 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,25 - 1,75 (m, 6 H), 2,02 - 2,47 (m, 4 H), 2,90 - 3,01 (m, 2 H), 3,36 - 3,53 (m, 3 H), 3,93 (s, 2 H), 4,49 - 4,80 (m, 1 H), 5,26 (s, 1 H), 6,41 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 7,17 - 7,86 (m, 9 H), 12,35 (s, 1 H)

Ejemplo 428

6-{[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil}-7-propil-4-[trans-4-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropoxi)ciclohexil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

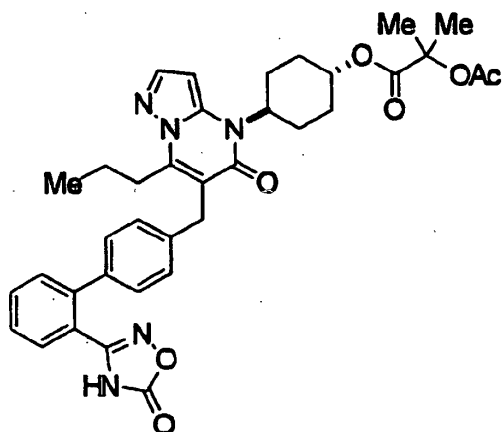


- 5 Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (0,97 g), hidrogenocarbonato de sodio (1,46 g) y dimetilsulfóxido (6 ml) se agitó a 50 °C durante 30 min, se añadió 4'-({5-oxo-7-propil-4-[trans-4-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropoxi)ciclohexil]-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo (0,67 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 20 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (6 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,23 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,21 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con ácido clorhídrico 1 M, a continuación con una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como un sólido amorfo incoloro (0,53 g, 72 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,92 (t, J = 7,4 Hz, 3 H), 1,25 - 1,75 (m, 6 H), 2,04 - 2,17 (m, 2 H), 2,31 - 2,47 (m, 2 H), 2,88 - 3,01 (m, 2 H), 3,41 - 3,70 (m, 3 H), 3,93 (s, 2 H), 4,03 - 4,18 (m, 1 H), 4,54 - 4,83 (m, 1 H), 6,33 (d, J = 6,4 Hz, 1 H), 6,41 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 7,18 - 7,85 (m, 9 H), 12,35 (s, 1 H)

Ejemplo 429

- 20 2-(acetiloxi)-2-metilpropanoato de trans-4-[5-oxo-6-{[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil}-7-propilpirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il]ciclohexilo



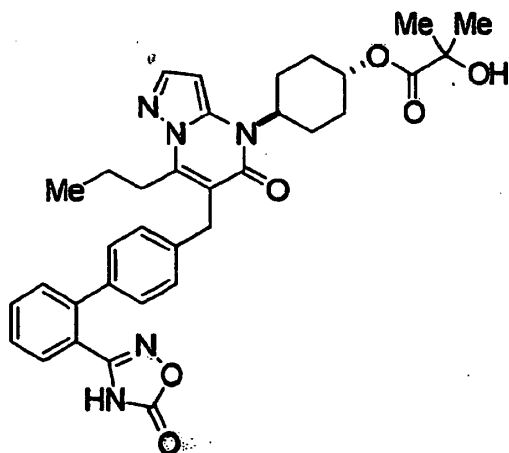
- 25 Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (0,66 g), hidrogenocarbonato de sodio (1,0 g) y dimetilsulfóxido (4 ml) se agitó a 50 °C durante 30 min, se añadió 2-(acetiloxi)-2-metilpropanoato de trans-4-[6-{[2'-cianobifenil-4-il]metil}-5-oxo-7-propilpirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il]ciclohexilo (0,67 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 20 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (4 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,15 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,14 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con ácido clorhídrico 1 M, a continuación con una solución saturada de hidrogenocarbonato

de sodio y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como un sólido amorfo incoloro (0,28 g, 55 %).

5 RMN de ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,92 (t, $J = 7,4$ Hz, 3 H), 1,41 - 1,77 (m, 12 H), 1,92 - 2,04 (m, 5 H), 2,37 - 2,57 (m, 2 H), 2,88 - 3,00 (m, 2 H), 3,94 (s, 2 H), 4,59 - 4,92 (m, 2 H), 6,52 (d, $J = 1,9$ Hz, 1 H), 7,17 - 7,88 (m, 9 H), 12,40 (s, 1 H)

Ejemplo 430

2-hidroxi-2-metilpropanoato de trans-4-[5-oxo-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propilpirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il]ciclohexilo

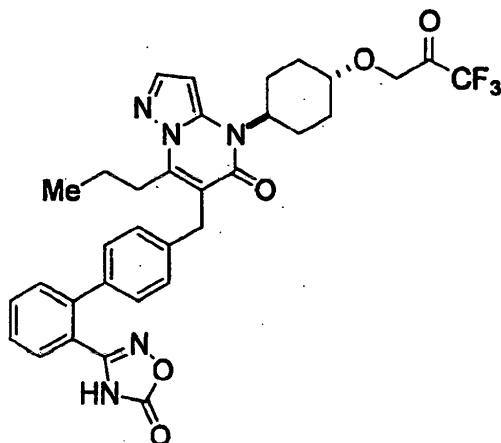


10 Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (0,66 g), hidrogenocarbonato de sodio (1,0 g) y dimetilsulfóxido (4 ml) se agitó a 50 °C durante 30 min, se añadió 2-(acetiloxi)-2-metilpropanoato de trans-4-{6-[[2'-cianobifenil-4-il]metil]-5-oxo-7-propilpirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il]ciclohexilo (0,67 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 20 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (4 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,15 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,14 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con ácido clorhídrico 1 M, a continuación con una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como un sólido amorfo incoloro (0,083 g, 17 %).

20 RMN de ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,92 (t, $J = 7,2$ Hz, 3 H), 1,29 (s, 6 H), 1,43 - 1,78 (m, 6 H), 1,97 - 2,07 (m, 2 H), 2,39 - 2,57 (m, 2 H), 2,90 - 3,01 (m, 2 H), 3,94 (s, 2 H), 4,55 - 4,95 (m, 2 H), 5,23 (s, 1 H), 6,52 (d, $J = 2,3$ Hz, 1 H), 7,16 - 7,88 (m, 9 H), 12,36 (s, 1 H)

25 Ejemplo 431

6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil-4-[trans-4-(3,3,3-trifluoro-2-oxopropoxi)ciclohexil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

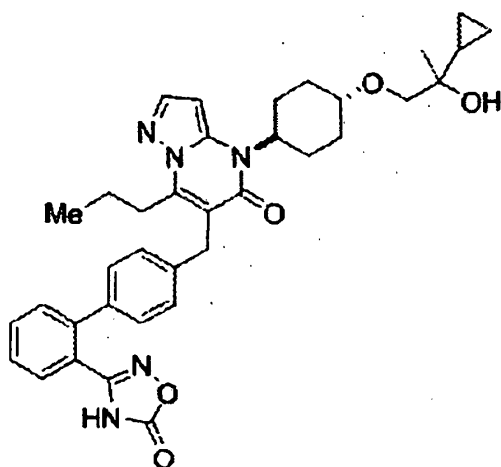


A una solución de 6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propil-4-[trans-4-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropoxi)ciclohexil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona (0,14 g) en cloruro de metileno (2 ml) se añadió 1,1,1-tris(acetiloxi)-1,1-dihidro-1,2-benzodioxol-3-(1H)-ona (0,14 g), y la mezcla se agitó durante 3 h. Acetato de etilo, agua y tiosulfato de sodio se añadieron a la mezcla de reacción, y la mezcla se agitó durante 30 min. Después de agitar, la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como un sólido amorfo incoloro (0,098 g, 73 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,92 (t, J = 7,4 Hz, 3 H), 1,27 - 1,79 (m, 6 H), 2,03 - 2,49 (m, 4 H), 2,90 - 3,00 (m, 2 H), 3,41 - 3,54 (m, 1 H), 3,94 (s, 2 H), 4,48 - 4,85 (m, 1 H), 6,41 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 6,88 (s, 2 H), 7,18 - 7,87 (m, 9 H), 12,36 (s, 1 H)

Ejemplo 432

4-[trans-4-(2-ciclopropil-2-hidroxipropoxi)ciclohexil]-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propilpirazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

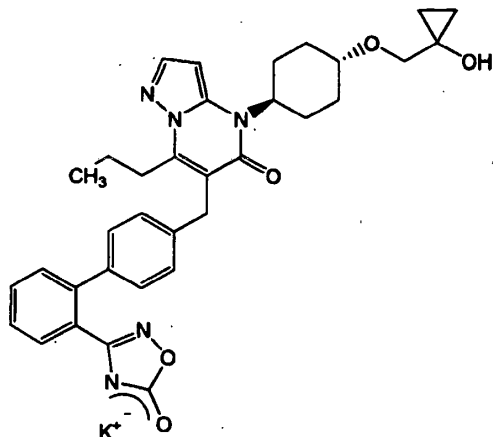


Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (0,33 g), hidrogenocarbonato de sodio (0,49 g) y dimetilsulfóxido (2 ml) se agitó a 50 °C durante 30 min, se añadió 4'-([4-[trans-4-(2-ciclopropil-2-hidroxipropoxi)ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil)bifenil-2-carbonitrilo (0,22 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 20 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (2 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,076 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,070 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con ácido clorhídrico 1 M, a continuación con una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como un sólido amorfo incoloro (0,13 g, 52 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,10 - 0,40 (m, 4 H), 0,82 - 0,98 (m, 4 H), 1,08 (s, 3 H), 1,26 - 1,76 (m, 6 H), 2,01 - 2,47 (m, 4 H), 2,87 - 3,01 (m, 2 H), 3,21 - 3,49 (m, 3 H), 3,86 - 3,97 (m, 3 H), 4,47 - 4,91 (m, 1 H), 6,41 (s, 1 H), 7,13 - 7,89 (m, 9 H), 12,34 (s, 1 H)

Ejemplo 433

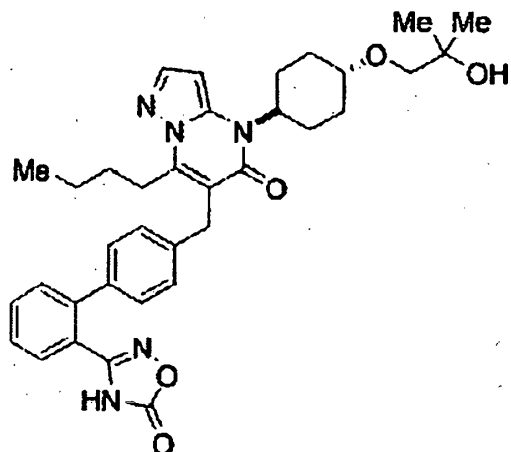
Sal de potasio de 4-{trans-4-[(1-hidroxiciclopropil)metoxi]ciclohexil}-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propilpirazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona



- 5 A una solución (2 ml) de 4-{trans-4-[(1-hidroxiciclopropil)metoxi]ciclohexil}-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propilpirazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona (0,21 g) en etanol se añadió una solución acuosa de hidróxido de potasio 8 M (0,043 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se solidificó con éter diisopropílico para dar el compuesto del título como un sólido amorfo incoloro (0,20 g, 89 %).
- 10 RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,42 - 0,59 (m, 4 H), 0,95 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,23 - 1,73 (m, 6 H), 2,04 - 2,47 (m, 4 H), 2,90 - 3,00 (m, 2 H), 3,36 - 3,53 (m, 3 H), 3,88 (s, 2 H), 4,54 - 4,84 (m, 1 H), 5,26 (s, 1 H), 6,38 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 7,11 - 7,51 (m, 8 H), 7,81 (d, J = 2,1 Hz, 1 H)

Ejemplo 434

- 15 7-butil-4-[trans-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)ciclohexil]-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona



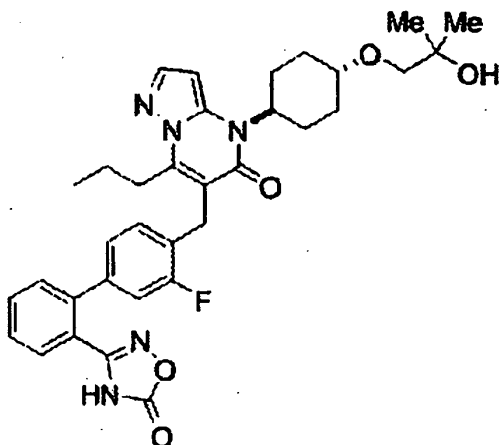
- Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (0,49 g), hidrogenocarbonato de sodio (0,74 g) y dimetilsulfóxido (3 ml) se agitó a 50 °C durante 30 min, se añadió 4'-([7-butil-4-[trans-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)ciclohexil]-5-oxo-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil)bifenil-2-carbonitrilo (0,31 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (3 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,12 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,11 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con ácido clorhídrico 1 M, a continuación con una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como un sólido amorfo incoloro (0,27 g, 75 %).
- 20
- 25

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,79 - 0,89 (m, 3 H), 1,07 (s, 6 H), 1,26 - 1,53 (m, 6 H), 1,62 - 1,72 (m, 2 H),

2,02 - 2,15 (m, 2 H), 2,29 - 2,46 (m, 2 H), 2,92 - 3,02 (m, 2 H), 3,20 (s, 2 H), 3,34 - 3,46 (m, 1 H), 3,93 (s, 2 H), 4,25 (s, 1 H), 4,67 (s a, 1 H), 6,42 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 7,17 - 7,87 (m, 9 H), 12,38 (s, 1 H)

Ejemplo 435

5 6-[[3-fluoro-2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-4-[trans-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)ciclohexil]-7-propilpirazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

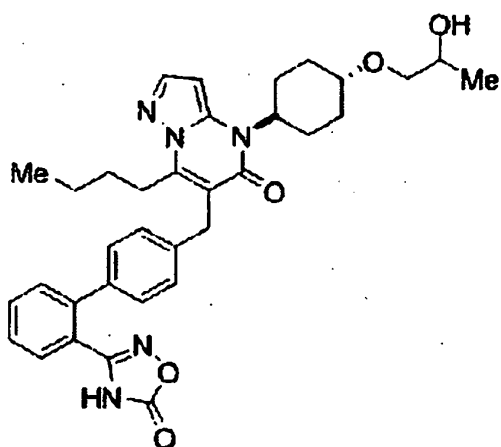


Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (0,39 g), hidrogenocarbonato de sodio (0,59 g) y dimetilsulfóxido (2,5 ml) se agitó a 50 °C durante 30 min, se añadió 3'-fluoro-4'-([4-[trans-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil)bifenil-2-carbonitrilo (0,22 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (3 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,091 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,084 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con ácido clorhídrico 1 M, a continuación con una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como un sólido amorfo incoloro (0,23 g, 78 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,92 (t, J = 7,4 Hz, 3 H), 1,07 (s, 6 H), 1,26 - 1,73 (m, 6 H), 2,03 - 2,14 (m, 2 H), 2,24 - 2,46 (m, 2 H), 2,90 - 2,99 (m, 2 H), 3,19 (s, 2 H), 3,34 - 3,45 (m, 1 H), 3,92 (s, 2 H), 4,24 (s, 1 H), 4,64 (s a, 1 H), 6,43 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 6,93 - 7,86 (m, 8 H), 12,44 (s, 1 H)

Ejemplo 436

7-butil-4-[trans-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)ciclohexil]-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona



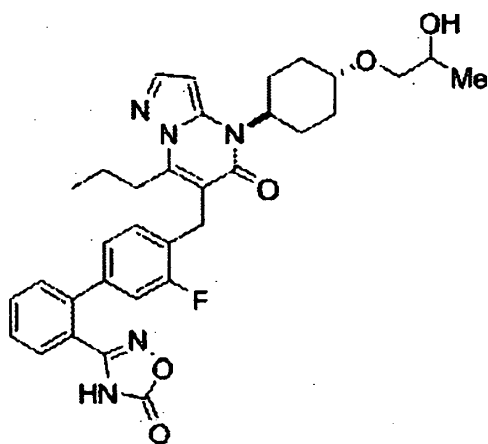
Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (0,43 g), hidrogenocarbonato de sodio (0,66 g) y dimetilsulfóxido (3 ml) se agitó a 50 °C durante 30 min, se añadió 4'-([7-butil-4-[trans-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)ciclohexil]-5-oxo-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil)bifenil-2-carbonitrilo (0,27 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se

secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (3 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,10 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,090 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con ácido clorhídrico 1 M, a continuación con una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como un sólido amorfo incoloro (0,22 g, 70 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,80 - 0,88 (m, 3 H), 1,04 (d, J = 6,4 Hz, 3 H), 1,25 - 1,52 (m, 6 H), 1,60 - 1,74 (m, 2 H), 2,03 - 2,16 (m, 2 H), 2,28 - 2,47 (m, 2 H), 2,90 - 3,02 (m, 2 H), 3,17 - 3,25 (m, 1 H), 3,30 - 3,47 (m, 2 H), 3,62 - 3,76 (m, 1 H), 3,93 (s, 2 H), 4,48 - 4,82 (m, 2 H), 6,42 (d, J = 1,9 Hz, 1 H), 7,17 - 7,86 (m, 9 H), 12,38 (s, 1 H)

Ejemplo 437

6-[[3-fluoro-2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-4-[trans-4-(2-hidroxiopropoxi)ciclohexil]-7-propilpirazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

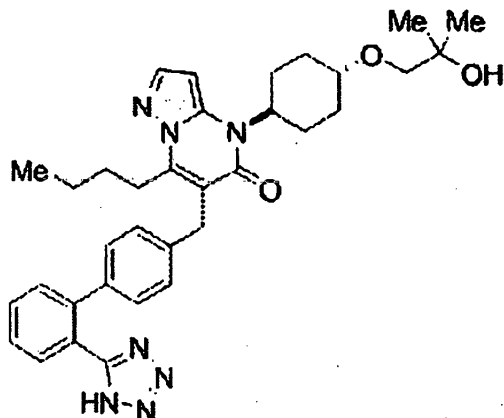


Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (0,43 g), hidrogenocarbonato de sodio (0,66 g) y dimetilsulfóxido (3 ml) se agitó a 50 °C durante 30 min, se añadió 3'-fluoro-4'-({4-[trans-4-(2-hidroxiopropoxi)ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo (0,27 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (3 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,10 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,090 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con ácido clorhídrico 1 M y, a continuación, con una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como un sólido amorfo incoloro (0,21 g, 68 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,92 (t, J = 7,4 Hz, 3 H), 1,03 (d, J = 6,1 Hz, 3 H), 1,25 - 1,74 (m, 6 H), 2,02 - 2,46 (m, 4 H), 2,90 - 3,00 (m, 2 H), 3,17 - 3,45 (m, 3 H), 3,62 - 3,76 (m, 1 H), 3,92 (s, 2 H), 4,46 - 4,85 (m, 2 H), 6,43 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 6,95 - 7,89 (m, 8 H), 12,44 (s, 1 H)

Ejemplo 438

7-butil-4-[trans-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)ciclohexil]-6-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-il]metil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

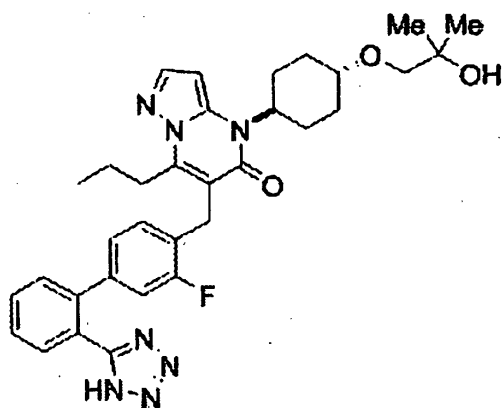


- 5 Una mezcla de 4'-((7-butil-4-[trans-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)ciclohexil]-5-oxo-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil)bifenil-2-carbonitrilo (0,27 g), trimetilsililazida (0,66 ml), óxido de dibutilestaño (0,060 g) y tolueno (3 ml) se agitó a 100 °C durante 20 h. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (3 ml). Se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (solución de tetrahidrofurano 1,0 M, 0,75 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con ácido clorhídrico 1 M, a continuación con una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como un sólido amorfo incoloro (0,13 g, 46 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,77 - 0,86 (m, 3 H), 1,07 (s, 6 H), 1,26 - 1,73 (m, 8 H), 2,03 - 2,46 (m, 4 H), 2,87 - 2,97 (m, 2 H), 3,20 (s, 2 H), 3,35 - 3,46 (m, 1 H), 3,87 (s, 2 H), 4,24 (s, 1 H), 4,67 (s a, 1 H), 6,40 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 6,94 - 7,86 (m, 10 H)

Ejemplo 439

- 20 6-[[3-fluoro-2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-il]metil]-4-[trans-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)ciclohexil]-7-propilpirazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona



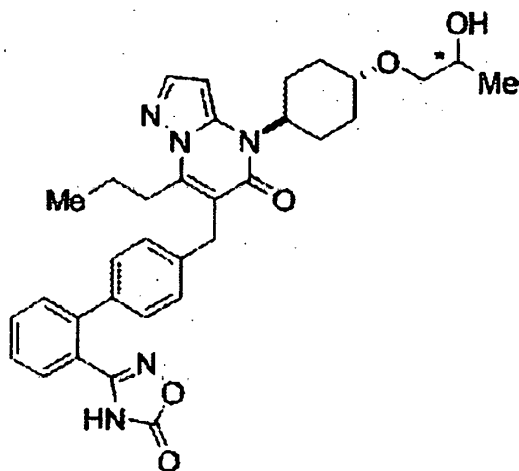
- 25 Una mezcla de 3'-fluoro-4'-((4-[trans-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil)bifenil-2-carbonitrilo (0,26 g), trimetilsililazida (0,66 ml), óxido de dibutilestaño (0,060 g) y tolueno (3 ml) se agitó a 100 °C durante 20 h. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (3 ml). Se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (solución de tetrahidrofurano 1,0 M, 0,9 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con ácido clorhídrico 1 M, a continuación con una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se

purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como un sólido amorfo incoloro (0,13 g, 46 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,91 (t, $J = 7,3$ Hz, 3 H), 1,07 (s, 6 H), 1,26 - 1,70 (m, 6 H), 2,02 - 2,44 (m, 4 H), 2,84 - 2,96 (m, 2 H), 3,19 (s, 2 H), 3,35 - 3,46 (m, 1 H), 3,87 (s, 2 H), 4,23 (s, 1 H), 4,65 (s a, 1 H), 6,42 (d, $J = 2,1$ Hz, 1 H), 6,73 - 7,85 (m, 9 H)

Ejemplo 440

4-[trans-4-(2-hidroxipropoxi)ciclohexil]-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propilpirazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona (forma ópticamente activa, tiempo de retención: corto)



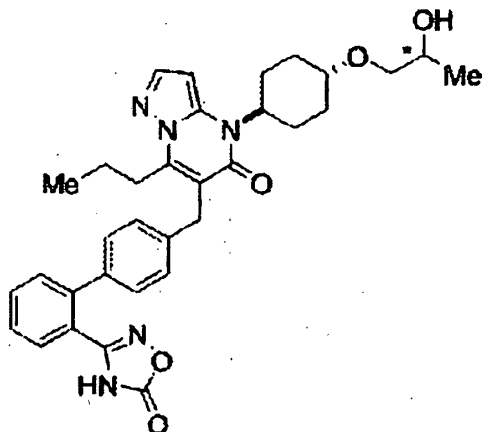
- Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (0,69 g), hidrogenocarbonato de sodio (1,1 g) y dimetilsulfóxido (4 ml) se agitó a 50 °C durante 30 min, se añadió 4'-([4-[trans-4-(2-hidroxipropoxi)ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil)bifenil-2-carbonitrilo (forma ópticamente activa, tiempo de retención: corto, 98,8 % de ee, 0,42 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (4 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,16 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,15 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con ácido clorhídrico 1 M, a continuación con una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como un sólido amorfo incoloro (0,24 g, 51 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,92 (t, $J = 7,3$ Hz, 3 H), 1,04 (d, $J = 6,4$ Hz, 3 H), 1,23 - 1,75 (m, 6 H), 2,02 - 2,47 (m, 4 H), 2,88 - 3,47 (m, 5 H), 3,59 - 3,78 (m, 1 H), 3,93 (s, 2 H), 4,52 (d, $J = 4,7$ Hz, 1 H), 4,68 (s a, 1 H), 6,41 (d, $J = 2,1$ Hz, 1 H), 7,18 - 7,86 (m, 9 H), 12,36 (s, 1 H)

- HPLC (CHIRALPAK AD-H, CO_2 / MeOH = 750/250 2,35 ml/min), 2,80 min, 98,8 % de ee

Ejemplo 441

4-[trans-4-(2-hidroxipropoxi)ciclohexil]-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propilpirazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona (forma ópticamente activa, tiempo de retención: largo)



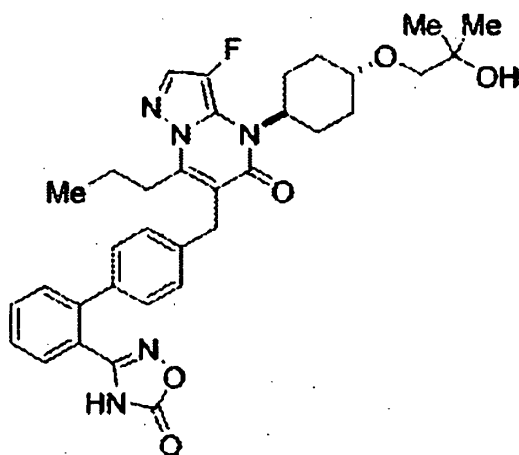
- 5 Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (0,69 g), hidrogenocarbonato de sodio (1,1 g) y dimetilsulfóxido (4 ml) se agitó a 50 °C durante 30 min, se añadió 4'-([4-[trans-4-(2-hidroxipropoxi)ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil)bifenil-2-carbonitrilo (forma ópticamente activa, tiempo de retención: largo, 99,3 % de ee, 0,42 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El
- 10 disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (4 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,16 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,15 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con ácido clorhídrico 1 M, a continuación con una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por
- 15 cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como un sólido amorfo incoloro (0,32 g, 66 %).

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,92 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,04 (d, J = 6,4 Hz, 3 H), 1,23 - 1,75 (m, 6 H), 2,02 - 2,47 (m, 4 H), 2,88 - 3,47 (m, 5 H), 3,59 - 3,78 (m, 1 H), 3,93 (s, 2 H), 4,52 (d, J = 4,7 Hz, 1 H), 4,68 (s a, 1 H), 6,41 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 7,18 - 7,86 (m, 9 H), 12,36 (s, 1 H) HPLC (CHIRALPAK AD-H, CO₂ / MeOH = 750/250, 2,35 ml/min), 3,12 min, 93,3 % de ee

20

Ejemplo 442

3-fluoro-4-[trans-4-(2-hidroxipropoxi)ciclohexil]-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propilpirazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona



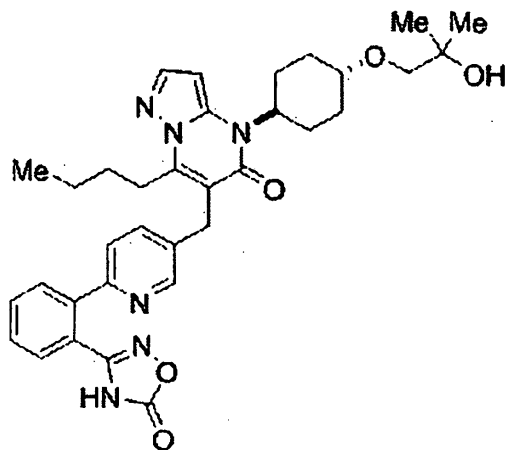
- 25 A una solución de [(trans-4-{6-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-3-fluoro-5-oxo-7-propilpirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclohexil)oxi]acetato de etilo (0,087 g) en tetrahidrofurano (1,5 ml) se añadió gota a gota bromuro de metilmagnesio (solución de tetrahidrofurano 1 M, 0,5 ml) a 0 °C, y la mezcla se agitó durante 3 h. A la mezcla de reacción se añadieron acetato de etilo y, a continuación, solución acuosa saturada de cloruro de amonio. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio

anhidro y se concentró. El residuo se disolvió en dimetilsulfóxido (1 ml), se añadieron cloruro de hidroxilamonio (0,11 g) e hidrogenocarbonato de sodio (0,17 g) y la mezcla se agitó a 90 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (2 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,042 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,039 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con ácido clorhídrico 1 M, a continuación con una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como un sólido amorfo de color amarillo pálido (0,037 g, 47 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,91 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,06 (s, 6 H), 1,21 - 1,54 (m, 4 H), 1,72 - 1,85 (m, 2 H), 2,06 - 2,30 (m, 4 H), 2,87 - 2,98 (m, 2 H), 3,19 (s, 2 H), 3,21 - 3,28 (m, 1 H), 3,93 (s, 2 H), 4,23 (s, 1 H), 4,75 (s a, 1 H), 7,15 - 8,14 (m, 9 H), 12,37 (s a, 1 H)

Ejemplo 443

7-butil-4-[trans-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)ciclohexil]-6-({6-[2-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]piridin-3-il}metil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

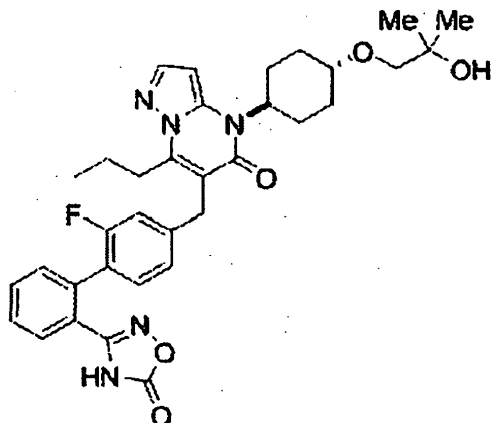


Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (0,35 g), hidrogenocarbonato de sodio (0,53 g) y dimetilsulfóxido (2 ml) se agitó a 50 °C durante 30 min, se añadió 2-[5-({7-butil-4-[trans-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)ciclohexil]-5-oxo-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)piridin-2-il]benzonitrilo (0,17 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 20 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (3 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,082 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,075 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con ácido clorhídrico 1 M, a continuación con una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como un sólido amorfo incoloro (0,098 g, 53 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,81 - 0,89 (m, 3 H), 1,07 (s, 6 H), 1,26 - 1,73 (m, 8 H), 2,03 - 2,45 (m, 4 H), 2,96 - 3,04 (m, 2 H), 3,19 (s, 2 H), 3,35 - 3,46 (m, 1 H), 3,94 (s, 2 H), 4,25 (s, 1 H), 4,66 (s a, 1 H), 6,42 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 7,53 - 7,87 (m, 7 H), 8,49 (d, J = 1,7 Hz, 1 H), 12,35 (s a, 1 H)

Ejemplo 444

6-[[2-fluoro-2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-4-[trans-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)ciclohexil]-7-propilpirazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

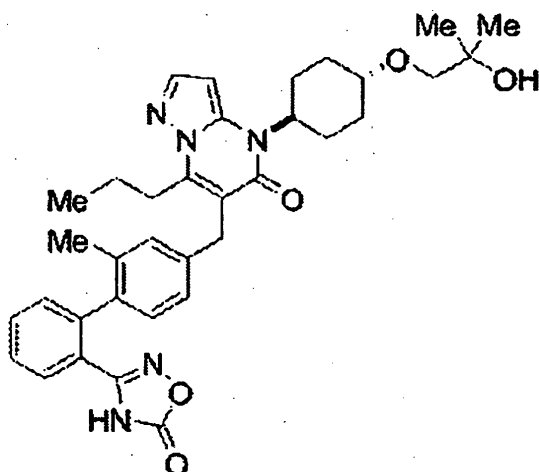


- 5 Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (0,35 g), hidrogenocarbonato de sodio (0,53 g) y dimetilsulfóxido (2 ml) se agitó a 50 °C durante 30 min, se añadió 2'-fluoro-4'-([4-[trans-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil)bifenil-2-carbonitrilo (0,23 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (2 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,082 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,075 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, y se lavó con ácido clorhídrico 1 M y, a continuación, con una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como un sólido amorfo incoloro (0,14 g, 56 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,93 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,07 (s, 6 H), 1,29 - 1,75 (m, 6 H), 2,04 - 2,43 (m, 4 H), 2,91 - 3,00 (m, 2 H), 3,20 (s, 2 H), 3,36 - 3,46 (m, 1 H), 3,95 (s, 2 H), 4,25 (s, 1 H), 4,45 - 4,93 (m, 1 H), 6,42 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 7,07 - 7,87 (m, 8 H), 12,59 (s, 1 H)

Ejemplo 445

- 20 4-[trans-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)ciclohexil]-6-[[2-metil-2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propilpirazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona



- 25 A una solución de 4'-[[4-(trans-4-hidroxyciclohexil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]-2'-metilbifenil-2-carbonitrilo (0,88 g) y acetato de rodio (dímero, 0,080 g) en tolueno (10 ml) se añadió gota a gota diazoacetato de etilo (0,95 ml) a 80 °C, y la mezcla se agitó durante 3 h. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se purificó en bruto por cromatografía en columna sobre gel de sílice. Este se disolvió en tetrahidrofurano (2 ml), bromuro de metilmagnesio (solución de tetrahidrofurano 1,4 M, 1,6 ml) se añadió gota a gota al mismo a 0 °C, y la mezcla se

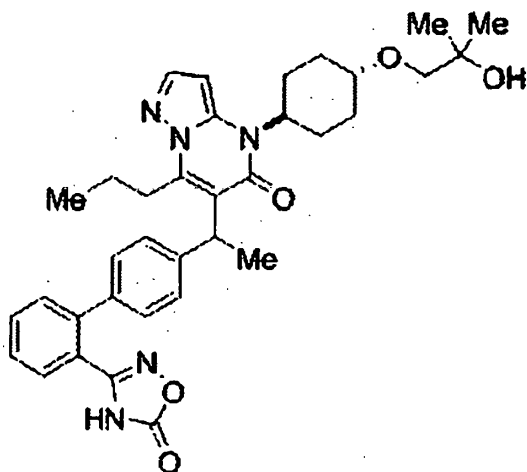
agitó durante 2 h. A la mezcla de reacción se añadieron acetato de etilo y, a continuación, solución acuosa saturada de cloruro de amonio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. Esta se disolvió en dimetilsulfóxido (3 ml), se añadieron cloruro de hidroxilamonio (0,41 g) e hidrogenocarbonato de sodio (0,62 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 20 h.

La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahydrofurano (3 ml). Se añadieron N,N'-carbonyldiimidazol (0,096 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,088 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con ácido clorhídrico 1 M, a continuación con una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como un sólido amorfo de color amarillo pálido (0,084 g, 28 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,91 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,08 (s, 6 H), 1,26 - 1,75 (m, 6 H), 1,98 (s, 3 H), 2,03 - 2,47 (m, 4 H), 2,93 (t, J = 7,8 Hz, 2 H), 3,20 (s, 2 H), 3,35 - 3,46 (m, 1 H), 3,89 (s, 2 H), 4,25 (s, 1 H), 4,67 (s a, 1 H), 6,41 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 6,89 - 7,85 (m, 8 H), 12,39 (s, 1 H)

Ejemplo 446

4-[trans-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)ciclohexil]-6-{1-[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]etil}-7-propilpirazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

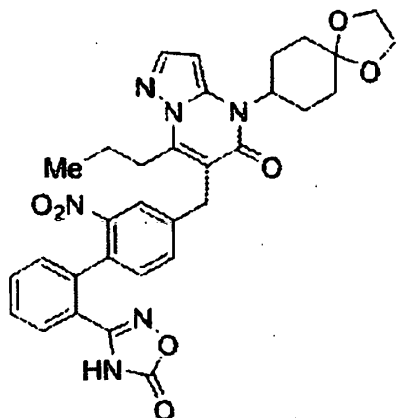


A una solución de 4'-{1-[4-(trans-4-hidroxyciclohexil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]etil}bifenil-2-carbonitrilo (0,33 g) y acetato de rodio (dímero, 0,030 g) en tolueno (4 ml) se añadió gota a gota etildiazoacetato (0,36 ml) a 80 °C, y la mezcla se agitó durante 3 h. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se purificó en bruto por cromatografía en columna sobre gel de sílice. Este se disolvió en tetrahydrofurano (2 ml), bromuro de metilmagnesio (solución de tetrahydrofurano 1,4 M, 0,62 ml) se añadió gota a gota a 0 °C, y la mezcla se agitó durante 2 h. A la mezcla de reacción se añadieron acetato de etilo y, a continuación, solución acuosa saturada de cloruro de amonio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. Esta se disolvió en dimetilsulfóxido (1 ml), se añadieron cloruro de hidroxilamonio (0,17 g) e hidrogenocarbonato de sodio (0,25 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 20 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahydrofurano (1 ml). Se añadieron N,N'-carbonyldiimidazol (0,036 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,033 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con ácido clorhídrico 1 M, a continuación con una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como un sólido amorfo de color amarillo pálido (0,038 g, 34 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,91 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,08 (s, 6 H), 1,26 - 1,75 (m, 6 H), 1,98 (s, 3 H), 2,03 - 2,47 (m, 4 H), 2,93 (t, J = 7,8 Hz, 2 H), 3,20 (s, 2 H), 3,35 - 3,46 (m, 1 H), 3,89 (s, 2 H), 4,25 (s, 1 H), 4,67 (s a, 1 H), 6,41 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 6,89 - 7,85 (m, 8 H), 12,39 (s, 1 H)

Ejemplo 447

4-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il)-6-[[2-nitro-2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propilpirazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

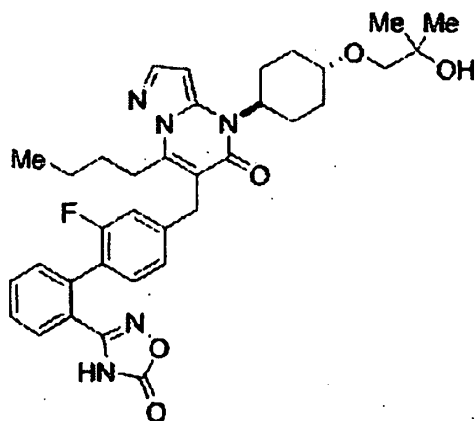


- 5 Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (0,45 g), hidrogenocarbonato de sodio (0,68 g) y dimetilsulfóxido (3 ml) se agitó a 50 °C durante 30 min, se añadió 4'-[[4-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]-2'-nitrobifenil-2-carbonitrilo (0,30 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (3 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,105 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,097 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con ácido clorhídrico 1 M, a continuación con una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como un sólido amorfo incoloro (0,15 g, 44 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,94 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,43 - 1,85 (m, 8 H), 2,54 - 2,66 (m, 2 H), 2,95 - 3,07 (m, 2 H), 3,85 - 3,97 (m, 4 H), 4,06 (s, 2 H), 4,80 (s a, 1 H), 6,25 (d, J = 1,1 Hz, 1 H), 7,26 - 8,05 (m, 8 H), 12,71 (s a, 1 H)

Ejemplo 448

- 20 7-butil-6-[[2-fluoro-2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-4-[trans-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)ciclohexil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona



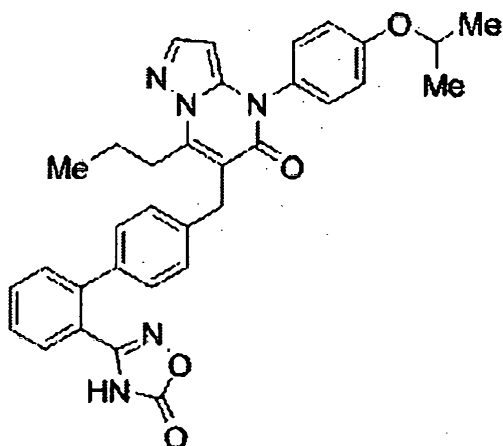
- 25 Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (0,46 g), hidrogenocarbonato de sodio (0,69 g) y dimetilsulfóxido (3 ml) se agitó a 50 °C durante 30 min, se añadió 4'-[[7-butil-4-[trans-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)ciclohexil]-5-oxo-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil]-2'-fluorobifenil-2-carbonitrilo (0,31 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 15 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (3 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,14 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,12 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con ácido clorhídrico 1 M, a continuación con una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el

compuesto del título como un sólido amorfo de color amarillo pálido (0,11 g, 44 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,77 - 0,89 (m, 3 H), 1,08 (s, 6 H), 1,28 - 1,52 (m, 6 H), 1,61 - 1,75 (m, 2 H), 2,03 - 2,15 (m, 2 H), 2,29 - 2,47 (m, 2 H), 2,93 - 3,02 (m, 2 H), 3,20 (s, 2 H), 3,36 - 3,48 (m, 1 H), 3,95 (s, 2 H), 4,24 (s, 1 H), 4,66 (s a, 1 H), 6,42 (d, $J = 2,3$ Hz, 1 H), 7,04 - 7,88 (m, 8 H), 12,59 (s a, 1 H)

5 Ejemplo 449

4-[4-(1-metiletoxi)fenil]-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propilpirazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

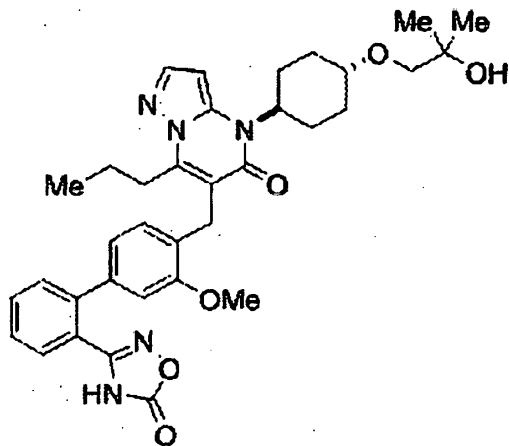


Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (0,33 g), hidrogenocarbonato de sodio (0,50 g) y dimetilsulfóxido (2 ml) se agitó a 50 °C durante 30 min, se añadió 4'-([4-(1-metiletoxi)fenil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil)bifenil-2-carbonitrilo (0,20 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 20 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (3 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,097 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,090 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con ácido clorhídrico 1 M, a continuación con una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como un sólido amorfo de color amarillo pálido (0,15 g, 69 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,96 (t, $J = 7,2$ Hz, 3 H), 1,31 (d, $J = 6,1$ Hz, 6 H), 1,49 - 1,66 (m, 2 H), 2,96 - 3,06 (m, 2 H), 3,98 (s, 2 H), 9,60 - 4,76 (m, 1 H), 5,44 (d, $J = 2,3$ Hz, 1 H), 7,02 - 7,76 (m, 13 H), 12,37 (s, 1 H)

Ejemplo 450

4-[trans-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)ciclohexil]-6-[[3-metoxi-2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propilpirazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona



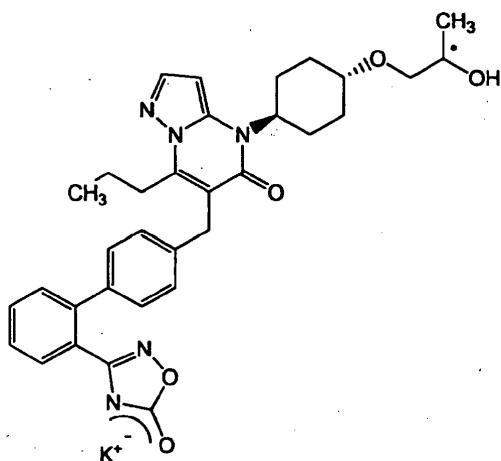
Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (0,64 g), hidrogenocarbonato de sodio (0,97 g) y dimetilsulfóxido (5 ml) se agitó a 50 °C durante 30 min, se añadió 4'-([4-[trans-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-

dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)-3'-metoxibifenil-2-carbonitrilo (0,44 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 20 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (5 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,15 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,14 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con ácido clorhídrico 1 M, a continuación con una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como un sólido amorfo de color amarillo pálido (0,34 g, 71 %).

- 10 RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,90 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,07 (s, 6 H), 1,25 - 1,75 (m, 6 H), 2,02 - 2,15 (m, 2 H), 2,26 - 2,47 (m, 2 H), 2,82 - 2,94 (m, 2 H), 3,19 (s, 2 H), 3,36 - 3,46 (m, 1 H), 3,76 - 3,87 (m, 5 H), 4,24 (s, 1 H), 4,65 (s a, 1 H), 6,41 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 6,75 - 7,87 (m, 8 H), 12,36 (s a, 1 H)

Ejemplo 451

- 15 Sal de potasio de 4-[trans-4-(2-hidroxipropoxi)ciclohexil]-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propilpirazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

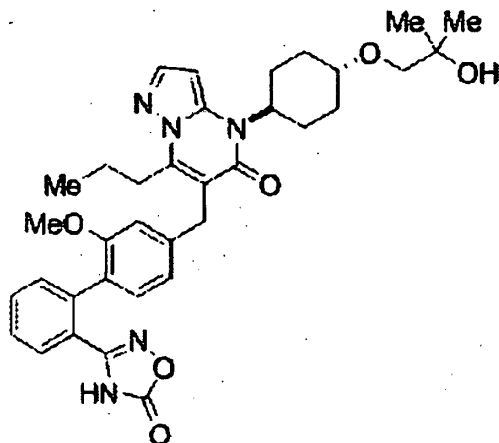


- 20 A una solución (1 ml) de 4-[trans-4-(2-hidroxipropoxi)ciclohexil]-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propilpirazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona (0,10 g) en etanol se añadió una solución acuosa de hidróxido de potasio 8 M (0,021 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se solidificó con éter diisopropílico para dar el compuesto del título como un sólido amorfo incoloro (0,11 g, 99 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,95 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,04 (d, J = 6,1 Hz, 3 H), 1,23 - 1,75 (m, 6 H), 2,01 - 2,47 (m, 4 H), 2,91 - 3,01 (m, 2 H), 3,17 - 3,25 (m, 1 H), 3,33 - 3,47 (m, 2 H), 3,63 - 3,75 (m, 1 H), 3,88 (s, 2 H), 4,50 (d, J = 4,5 Hz, 1 H), 4,68 (s a, 1 H), 6,39 (d, J = 1,9 Hz, 1 H), 7,09 - 7,50 (m, 8 H), 7,81 (d, J = 1,9 Hz, 1 H).

Ejemplo 452

4-[trans-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)ciclohexil]-6-[[2-metoxi-2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propilpirazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

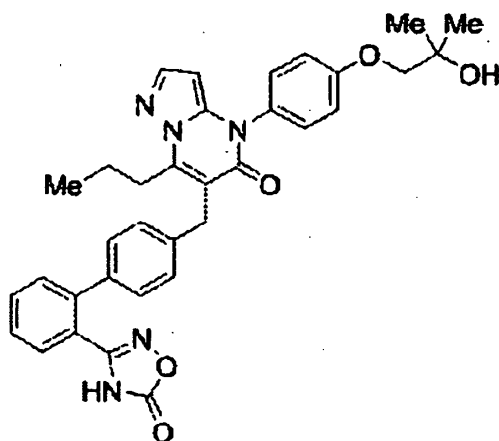


- 5 Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (0,16 g), hidrogenocarbonato de sodio (0,25 g) y dimetilsulfóxido (1 ml) se agitó a 50 °C durante 30 min, se añadió 4'-([4-[trans-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil)-2'-metoxibifenil-2-carbonitrilo (0,085 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 20 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (2 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,030 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,027 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con ácido clorhídrico 1 M, a continuación con una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como un sólido amorfo de color amarillo pálido (0,058 g, 62 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,94 (t, 3 H), 1,08 (s, 6 H), 1,27 - 1,75 (m, 6 H), 2,03 - 2,47 (m, 4 H), 2,92 - 3,02 (m, 2 H), 3,34 - 3,46 (m, 1 H), 3,57 (s, 3 H), 3,94 (s, 2 H), 4,24 (s, 1 H), 4,66 (s a, 1 H), 6,41 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 6,79 - 7,87 (m, 8 H), 12,36 (s, 1 H)

Ejemplo 453

- 20 4-[4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)fenil]-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propilpirazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona



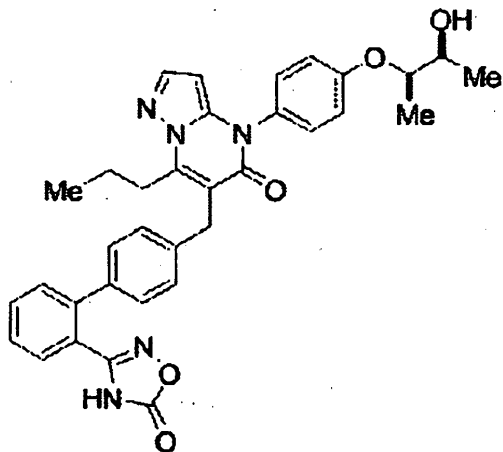
- 25 Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (0,38 g), hidrogenocarbonato de sodio (0,58 g) y dimetilsulfóxido (2,5 ml) se agitó a 50 °C durante 30 min, se añadió 4'-([4-[4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)fenil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil)bifenil-2-carbonitrilo (0,25 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 15 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (3 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,090 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,082 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de

reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con ácido clorhídrico 1 M, a continuación con una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como un sólido amorfo de color amarillo pálido (0.19 g, 68 %).

- 5 RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,96 (t, J = 7,4 Hz, 3 H), 1,23 (s, 6 H), 1,50 - 1,66 (m, 2 H), 2,96 - 3,05 (m, 2 H), 3,98 (s, 2 H), 4,67 (s, 1 H), 5,44 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 7,05 - 7,76 (m, 13 H), 12,37 (s, 1 H)

Ejemplo 454

4-(4-[[[(1R,2S)-2-hidroxi-1-metilpropil]oksi]fenil]-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propilpirazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

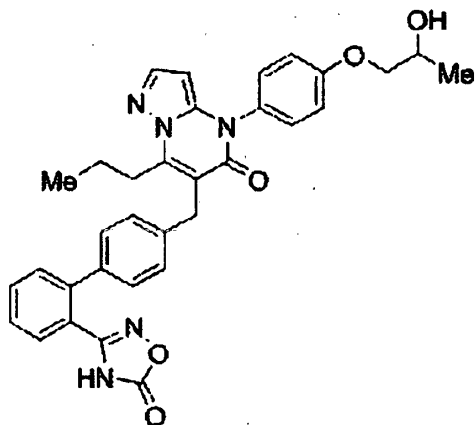


Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (0,32 g), hidrogenocarbonato de sodio (0,48 g) y dimetilsulfóxido (2 ml) se agitó a 50 °C durante 30 min, se añadió 4'-[4-(4-[(1R,2S)-2-hidroxi-1-metilpropil]oxi)fenil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metilbifenil-2-carbonitrilo (0,20 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 15 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (2 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,062 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,057 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con ácido clorhídrico 1 M, a continuación con una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como un sólido amorfo de color amarillo pálido (0,11 g, 47 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,96 (t, J = 7,4 Hz, 3 H), 1,11 (d, J = 6,1 Hz, 3 H), 1,21 (d, J = 6,4 Hz, 3 H), 1,49 - 1,66 (m, 2 H), 2,96 - 3,06 (m, 2 H), 3,73 - 3,85 (m, 1 H), 3,98 (s, 2 H), 4,30 - 4,41 (m, 1 H), 4,82 (d, J = 4,9 Hz, 1 H), 5,45 (d, J = 1,9 Hz, 1 H), 7,05 - 7,75 (m, 13 H), 12,37 (s, 1 H)

Ejemplo 455

4-[4-(2-hidroxiopropoxi)fenil]-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propilpirazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

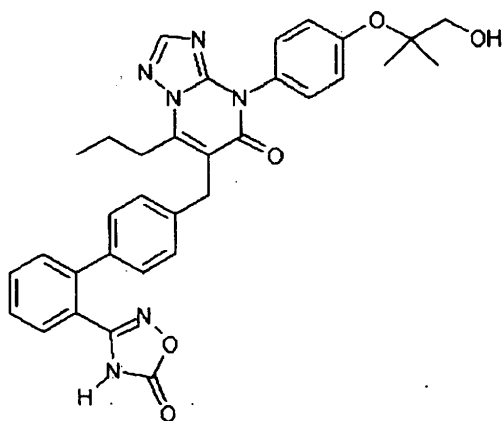


Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (0,48 g), hidrogenocarbonato de sodio (0,72 g) y dimetilsulfóxido (3 ml) se agitó a 50 °C durante 30 min, se añadió 4'-([4-(2-hidroxipropoxi)fenil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil)bifenil-2-carbonitrilo (0,30 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 15 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (3 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,092 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,072 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con ácido clorhídrico 1 M, a continuación con una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como un sólido amorfo de color amarillo pálido (0,13 g, 38 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,96 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,18 (d, J = 6,2 Hz, 3 H), 1,51 - 1,65 (m, 2 H), 2,95 - 3,06 (m, 2 H), 3,82 - 4,01 (m, 5 H), 4,91 (d, J = 4,7 Hz, 1 H), 5,43 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 7,06 - 7,75 (m, 13 H), 12,37 (s, 1 H)

Ejemplo 456

4-[4-(2-hidroxi-1,1-dimetiletoxi)fenil]-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propilpirazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

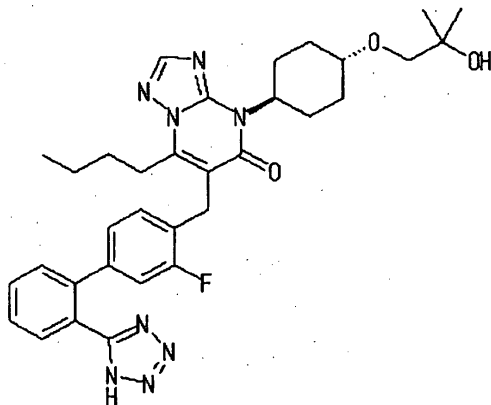


Una mezcla de 4'-[(5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo (0,68 g), ácido {4-[2-(acetiloxi)-1,1-dimetiletoxi]fenil}borónico (0,94 g), acetato de cobre (II) (0,68 g), piridina (2,0 ml), trietilamina (1,0 ml), tamices moleculares de 4 Å (2,00 g) y tetrahidrofurano (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 día. A la mezcla de reacción se añadió acetato de etilo (100 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, y el material no soluble se retiró por filtración. El filtrado se concentró, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar acetato de 2-(4-{6-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}fenoxi)-2-metilpropilo en forma de un aceite incoloro (0,85 g, 80 %). Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (1,55 g), hidrogenocarbonato de sodio (2,50 g) y dimetilsulfóxido (15 ml) se agitó a 40 °C durante 30 min, se añadió acetato de 2-(4-{6-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}fenoxi)-2-metilpropilo (0,85 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (15 ml). Se añadieron N,N'-carbonildiimidazol (0,36 g) y, a continuación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,33 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenosulfato de potasio y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,25 g, 28 %).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,14 (t, J = 7,5 Hz, 3 H), 1,33 (s, 6 H), 1,78 - 1,96 (m, 2 H), 2,21 (s, 1 H), 3,10 - 3,24 (m, 2 H), 3,59 (s, 2 H), 4,02 (s, 2 H), 7,06 - 7,16 (m, 2 H), 7,18 - 7,52 (m, 8 H), 7,56 - 7,63 (m, 1 H), 7,77 - 7,84 (m, 1 H), 7,86 (s, 1 H)

Ejemplo 457

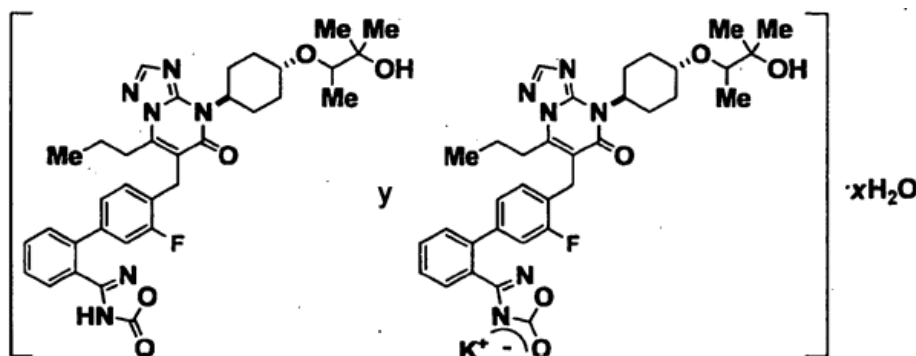
7-butil-6-[[3-fluoro-2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-il]metil]-4-[trans-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)ciclohexil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona



- 5 Una mezcla de 4'-((7-butil-4-[trans-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)ciclohexil]-5-oxo-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil)-3'-fluorobifenil-2-carbonitrilo (0,76 g), óxido de dibutilestano (0,17 g), azidotrimetilsilano (4,60 g) y tolueno (15 ml) se calentó a reflujo durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. A una solución del residuo en tetrahidrofurano (15 ml) se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (solución de tetrahidrofurano 1,0 M, 3 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se calentó a reflujo durante 3 h. La mezcla de reacción se vertió en ácido clorhídrico 1 M, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo obtenida se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo que se obtuvo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como un sólido amorfo incoloro (0,58 g, 71 %).
- 10
- 15 RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 0,96 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,19 (s, 6 H), 1,34 - 1,84 (m, 8 H), 2,12 - 2,24 (m, 2 H), 2,39 (s, 1 H), 2,58 - 2,76 (m, 2 H), 3,04 - 3,12 (m, 2 H), 3,29 (s, 2 H), 3,34 - 3,50 (m, 1 H), 3,97 (s, 2 H), 4,96 - 5,10 (m, 1 H), 6,84 - 6,99 (m, 2 H), 7,22 - 7,30 (m, 1 H), 7,37 - 7,42 (m, 1 H), 7,50 - 7,62 (m, 2 H), 7,91 (s, 1 H), 8,07 - 8,13 (m, 1 H)

Ejemplo 458

- 20 (+)-6-[[3-fluoro-2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-4-[trans-4-(2-hidroxi-1,2-dimetilpropoxi)ciclohexil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona, y sal de monopotasio de (+)-6-[[3-fluoro-2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-4-[trans-4-(2-hidroxi-1,2-dimetilpropoxi)ciclohexil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona (1/1) hidratada



- 25 Una solución de (+)-6-[[3-fluoro-2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-4-[trans-4-(2-hidroxi-1,2-dimetilpropoxi)ciclohexil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona (tiempo de retención: corto, 107 g) y 2-etilhexanoato de potasio (28,9 g) en etanol (214 ml) se calentó a 60 °C, y se añadió heptano (1066 ml). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 16 h, y los cristales obtenidos se recogieron por filtración y se lavaron con éter diisopropílico (89,6 g, 80 %).
- 30 (+)-6-[[3-fluoro-2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-4-[trans-4-(2-hidroxi-1,2-dimetilpropoxi)ciclohexil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona y sal de monopotasio de (+)-6-[[3-fluoro-2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-4-[trans-4-(2-hidroxi-1,2-dimetilpropoxi)ciclohexil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-5(4H)-ona (1/1) hidratada (94,9 g) que se obtuvo mediante el método que se ha

mencionado en lo que antecede se suspendió en etanol (475 ml) y se disolvió por calentamiento a 65 °C. Se añadió heptano (1423 ml) a una temperatura interna de 60 °C, se añadió un germen de cristalización, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 3 h. A la misma temperatura, además, se añadió heptano (475 ml), y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 h y, a continuación, a temperatura ambiente durante 30 min. Los cristales obtenidos se recogieron por filtración, y se lavaron con heptano : etanol (4 : 1) (86,2 g, 91 %, > 99 % de ee).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,90 - 1,10 (m, 12 H), 1,16 - 1,40 (m, 2 H), 1,49 - 1,74 (m, 4 H), 1,93 - 2,15 (m, 2 H), 2,47 - 2,68 (m, 2 H), 2,87 - 3,01 (m, 2 H), 3,25 (c, J = 6,2 Hz, 1 H), 3,30 - 3,44 (m, 1 H), 3,92 (s, 2 H), 4,79 - 4,95 (m, 1 H), 7,00 (dd, J = 8,0, 1,6 Hz, 1 H), 7,08 - 7,23 (m, 2 H), 7,38 - 7,63 (m, 4 H), 8,19 (s, 1 H)

análisis de exceso enantiomérico

10 columna: CHIRALPAK AD-H (LA145) 4,6 mm ID × 250 mm

fase móvil: CO_2 / MeOH = 650/350 (v/v)

caudal: 2,35 ml/min

presión: 100 bar

temperatura: 35 °C

15 detección: UV a 220 nm

concentración: 0,5 mg/ ml

volumen de inyección: 5 μl

tiempo de retención: 7,3 min

rotación óptica específica $[\alpha]^{25}_{\text{D}} + 14,6^\circ$ (c = 1,0490, en metanol)

20 Anál. Calc. para $\text{C}_{68}\text{H}_{77}\text{N}_{12}\text{O}_{10}\text{F}_2\text{K}\cdot\text{H}_2\text{O}$: C, 61,99; H, 6,04; N, 12,76.

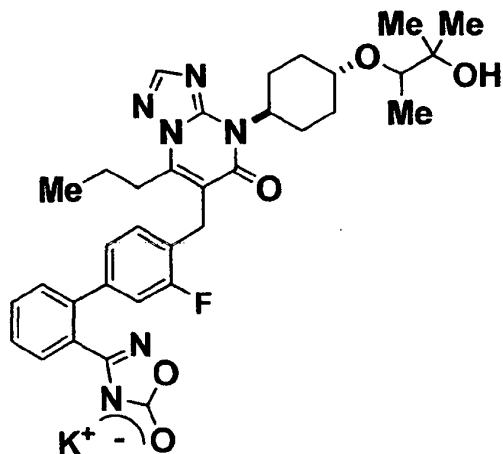
Encontrado: C, 62,03; H, 6,07; N, 12,69.

La forma de cristal se caracterizó mediante patrón de difracción de rayos X de polvo usando radiación de rayos X de $\text{CuK}\alpha$, que tiene unos picos seleccionados de una lista que consiste en: p

ángulo de difracción: 2θ (°)	distancia interplanar: valor de d (Å)
4,66	18,9468
5,8	15,2251
6,52	13,5453
9,34	9,461
12,14	7,2844
13,08	6,763
13,16	6,722
15,8	5,6043
19,64	4,5164
19,7	4,5027

Ejemplo 459

Sal de potasio de (-)-6-[[3-fluoro-2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-4-[trans-4-(2-hidroxi-1,2-dimetilpropoxi)ciclohexil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona (tiempo de retención: largo)



- 5 A una solución (30 ml) de 6-[[3-fluoro-2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-4-[trans-4-(2-hidroxi-1,2-dimetilpropoxi)ciclohexil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona (tiempo de retención: largo, 3 g) en alcohol isopropílico se añadió una solución acuosa de hidróxido de potasio 4 N (1,2 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, el sólido obtenido se suspendió en éter diisopropílico, y la mezcla se agitó durante 1 día. El sólido obtenido se recogió por filtración y se lavó con éter diisopropílico para dar el
- 10 compuesto del título (2,8 g, 88 %, > 99.9 % de ee).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,90 - 1,11 (m, 15 H), 1,17 - 1,39 (m, 2 H), 1,54 - 1,74 (m, 4 H), 1,94 - 2,14 (m, 2 H), 2,52 - 2,65 (m, 2 H), 2,90 - 2,99 (m, 2 H), 3,24 (c, $J = 6,4$ Hz, 1 H), 3,34 - 3,43 (m, 1 H), 3,90 (s, 2 H), 4,05 (s, 1 H), 4,80 - 4,96 (m, 1 H), 6,97 - 7,17 (m, 3 H), 7,28 - 7,53 (m, 4 H), 8,18 (s, 1 H)

análisis de exceso enantiomérico

- 15 columna: CHIRALPAK AD-H (CG075) 4,6 mm ID $\times$ 250 mm

fase móvil: CO_2 / MeOH = 650/350 (v/v)

caudal: 2,35 ml/min

temperatura: 35 °C

detección: UV a 220 nm

- 20 concentración: 0,5 mg/ ml

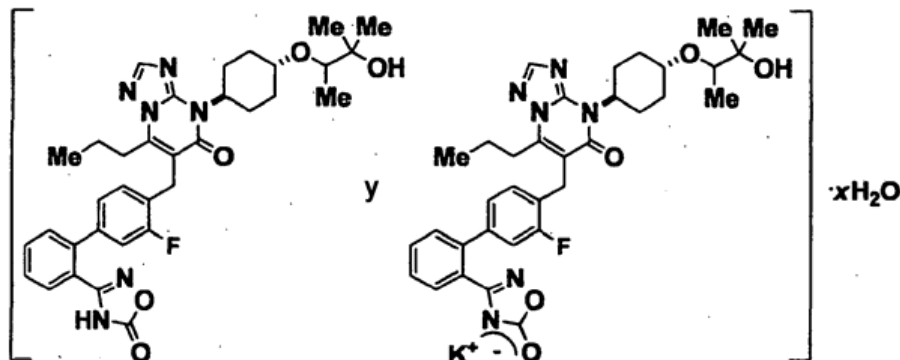
volumen de inyección: 5 μl

tiempo de retención: 9,7 min

rotación óptica específica $[\alpha]_D^{25} - 13,6^\circ$ ($c = 0,4205$, en metanol)

Ejemplo 460

(-)-6-[[3-fluoro-2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-4-[trans-4-(2-hidroxi-1,2-dimetilpropoxi)ciclohexil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona y sal de monopotasio de (-)-6-[[3-fluoro-2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-4-[trans-4-(2-hidroxi-1,2-dimetilpropoxi)ciclohexil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona (1/1) hidratada



Una solución (0,64 ml) de 6-[[3-fluoro-2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-4-[trans-4-(2-hidroxi-1,2-dimetilpropoxi)ciclohexil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona (tiempo de retención: largo, 0,32 mg) y 2-etilhexanoato de potasio (86 mg) en etanol se calentó a 60 °C, y se añadió heptano (1,9 ml). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 1 h, se añadió heptano (1,3 ml), y la mezcla se agitó adicionalmente a 60 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y los cristales obtenidos se recogieron por filtración y se lavaron con éter diisopropílico (249 mg, 74 %).

(-)-6-[[3-fluoro-2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-4-[trans-4-(2-hidroxi-1,2-dimetilpropoxi)ciclohexil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona y sal de monopotasio de (-)-6-[[3-fluoro-2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-4-[trans-4-(2-hidroxi-1,2-dimetilpropoxi)ciclohexil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona (1/1) hidratada (249 mg) que se obtuvo mediante el método que se ha mencionado en lo que antecede se suspendió en etanol (1,75 ml), y se disolvió por calentamiento a 60 °C. Se añadió heptano (5,25 ml) a una temperatura interna de 60 °C, se añadió un germen de cristalización, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 3 h. A la misma temperatura, además, se añadió heptano (1,75 ml), y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 h y, a continuación, a temperatura ambiente durante 30 min. Los cristales obtenidos se recogieron por filtración, y se lavaron con heptano : etanol (4 : 1) (211 mg, 85 %, > 99,0 % de ee).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,89 - 1,11 (m, 12 H), 1,18 - 1,38 (m, 2 H), 1,51 - 1,73 (m, 4 H), 1,94 - 2,14 (m, 2 H), 2,51 - 2,66 (m, 2 H), 2,88 - 2,98 (m, 2 H), 3,24 (c, $J = 6,0$ Hz, 1 H), 3,29 - 3,43 (m, 1 H), 3,92 (s, 2 H), 4,06 (s, 1 H), 4,79 - 4,95 (m, 1 H), 7,00 (dd, $J = 7,9, 1,5$ Hz, 1 H), 7,08 - 7,23 (m, 2 H), 7,39 - 7,63 (m, 4 H), 8,18 (s, 1 H)

análisis de exceso enantiomérico

columna: CHIRALPAK AD-H (LA145) 4,6 mm ID $\times$ 250 mm

fase móvil: CO_2 / MeOH = 650/350 (v/v)

caudal: 2,35 ml/min

presión: 100 bar

temperatura: 35 °C

detección: UV a 220 nm

concentración: 1,0 mg/ml

volumen de inyección: 5 μl

tiempo de retención: 10,9 min

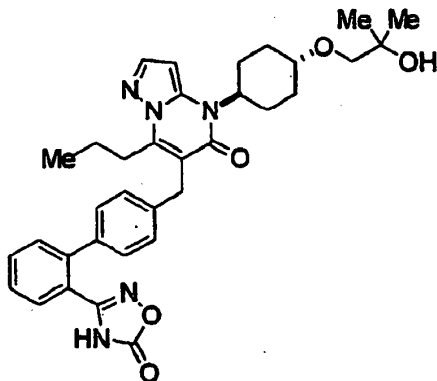
rotación óptica específica $[\alpha]_D^{25} -13,0^\circ$ ($c = 0,4985$, en metanol)

Anál. Calc. para $\text{C}_{68}\text{H}_{77}\text{N}_{12}\text{O}_{10}\text{F}_2\text{K}\cdot\text{H}_2\text{O}$: C, 61,99; H, 6,04; N, 12,76.

Encontrado: C, 62,21; H, 5,94; N, 12,83.

Ejemplo 461

4-[trans-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)ciclohexil]-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propilpirazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona



- 5 4-[trans-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)ciclohexil]-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propilpirazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona (5,0 g) que se obtuvo en el Ejemplo 413 se disolvió en 90 % de acetona en agua (40 ml) preparada por adelantado a 25 - 30 °C, se añadió agua (8 ml), a continuación se añadió un germen de cristalización (25 mg) y la mezcla se agitó durante una noche a 20 - 30 °C. Después de agitar, agua (24 ml) se añadió gota a gota a 20 - 30 °C durante 4 h y 10 min. Después de la compleción de la adición gota a gota, la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 2 h y 30 min. Después de agitar, los cristales se recogieron por filtración y se lavaron con 50 % de acetona / agua (15 ml) preparada por adelantado para dar unos cristales húmedos. Los cristales húmedos obtenidos se secaron a presión reducida a 40 °C para dar el compuesto del título como un polvo cristalino (4,72 g, 94,4 %).

El compuesto del título se obtuvo también por el siguiente método.

- 15 4-[trans-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)ciclohexil]-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propilpirazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona (3,0 g) que se obtuvo en el Ejemplo 413 se suspendió en acetona (39 ml), y la suspensión se disolvió por calentamiento a 45 - 50 °C y, adicionalmente, se añadió n-heptano (39 ml). Después de la adición, la mezcla se enfrió a 25 - 35 °C, se añadió un germen de cristalización (15 mg), y la mezcla se agitó a 20 - 30 °C durante una noche. Después de agitar, los cristales se recogieron por filtración y se lavaron con acetona / n-heptano (1 : 1,9 ml) preparada por adelantado para dar unos cristales húmedos. Los cristales húmedos obtenidos se secaron a presión reducida a 40 °C para dar el compuesto del título como un polvo cristalino (1,83 g, rendimiento: 61,0 %).

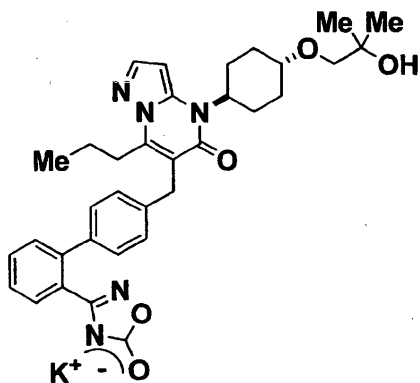
- 25 RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,93 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,08 (s, 6 H), 1,36 (dd, J = 9,1, 12,6 Hz, 2 H), 1,52 (dd, J = 7,6, 7,9 Hz, 2 H), 1,68 (d, J = 9,3 Hz, 2 H), 2,10 (d, J = 7,2 Hz, 2 H), 2,39 (m, 2 H), 2,96 (t, J = 12,8 Hz, 2 H), 3,21 (s, 2 H), 3,40 (m, 1 H), 3,94 (s, 2 H), 4,25 (s, 1 H), 6,42 (s, 1 H), 7,23 (d, J = 8,2 Hz, 2 H), 7,30 (d, J = 8,2 Hz, 2 H), 7,51 (d, J = 7,9 Hz, 1 H), 7,55 (dd, J = 7,6, 7,6 Hz, 1 H), 7,66 (d, J = 7,5 Hz, 1 H), 7,69 (dd, J = 7,5, 7,5 Hz, 1 H), 7,83 (d, J = 2,2 Hz, 1 H), 12,36 (s, 1 H)

La forma de cristal se caracterizó mediante patrón de difracción de rayos X de polvo usando radiación de rayos X de $\text{CuK}\alpha$, que tiene unos picos seleccionados de una lista que consiste en:

ángulo de difracción: 2θ (°)	distancia interplanar: valor de d (Å)
9,66	9,1483
9,92	8,9091
10,68	8,2767
15,82	5,5973
16,32	5,4269
17,22	5,1452
19,02	4,6622
19,36	4,581
19,78	4,4847
20,02	4,4315
20,68	4,2915
23,54	3,7762

Ejemplo 462

- 5 Sal de potasio de 4-[trans-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)ciclohexil]-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propilpirazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona



- 10 4-[trans-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)ciclohexil]-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propilpirazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona (1,16 g) se disolvió en acetonitrilo (5 ml), y una solución acuosa de hidróxido de potasio 8 M (242 μl) se añadió a 40 °C. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. Después de la confirmación de la precipitación de cristales, la mezcla de reacción se agitó adicionalmente a 5 °C durante 1 h. Los cristales obtenidos se recogieron por filtración, y se lavaron con acetonitrilo (0,83 g, 67 %).

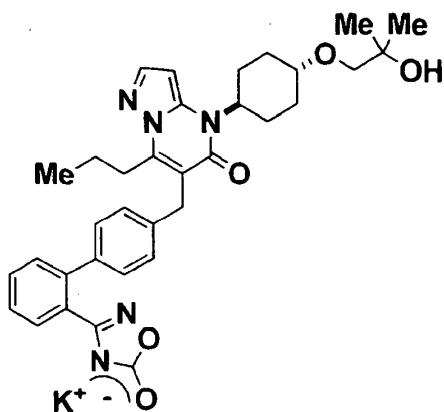
- 15 RMN de ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,95 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,08 (s, 6 H), 1,27 - 1,42 (m, 2 H), 1,57 (dc, J = 15,1, 7,5 Hz, 2 H), 1,68 (d, J = 10,7 Hz, 2 H), 2,09 (d, J = 10,4 Hz, 2 H), 2,38 (d, J = 12,0 Hz, 2 H), 2,92 - 3,01 (m, 2 H), 3,20 (s, 2 H), 3,28 - 3,44 (m, 1 H), 3,89 (s, 2 H), 4,25 (s, 1 H), 4,49 - 4,88 (m, 1 H), 6,40 (d, J = 2,2 Hz, 1 H), 7,12 - 7,18 (m, 2 H), 7,18 - 7,24 (m, 2 H), 7,28 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,31 - 7,37 (m, 1 H), 7,38 - 7,44 (m, 1 H), 7,48 (d, J = 7,3 Hz, 1 H), 7,81 (d, J = 1,9 Hz, 1 H)

La forma de cristal se caracterizó mediante patrón de difracción de rayos X de polvo usando radiación de rayos X de $\text{CuK}\alpha$, que tiene unos picos seleccionados de una lista que consiste en:

ángulo de difracción: 2θ (°)	distancia interplanar: valor de d (Å)
14,98	5,9092
15,02	5,8935
15,08	5,8702
16,6	5,336
16,68	5,3106
18,78	4,7212
18,86	4,7014
19,34	9,5857
19,42	4,567
21,32	4,1641

Ejemplo 463

- 5 Sal de potasio de 4-[trans-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)ciclohexil]-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propilpirazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona



- 10 Sal de potasio de 4-[trans-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)ciclohexil]-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propilpirazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona (0,1 g) se disolvió en acetato de etilo (1 ml) a 50 °C, y la solución se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió heptano (0,5 ml), y la mezcla se agitó con enfriamiento con hielo durante 1 h. Los cristales obtenidos se recogieron por filtración, y se lavaron con heptano (0,087 g, 85 %).

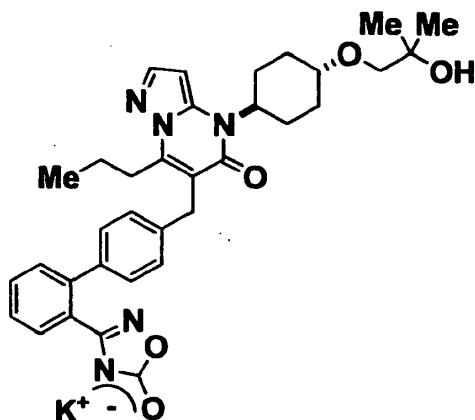
- 15 RMN de ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,95 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,08 (s, 6 H), 1,27 - 1,42 (m, 2 H), 1,57 (dc, J = 15,1, 7,5 Hz, 2 H), 1,68 (d, J = 10,7 Hz, 2 H), 2,09 (d, J = 10,4 Hz, 2 H), 2,38 (d, J = 12,0 Hz, 2 H), 2,92 - 3,01 (m, 2 H), 3,20 (s, 2 H), 3,28 - 3,44 (m, 1 H), 3,89 (s, 2 H), 4,25 (s a, 1 H), 4,49 - 4,88 (m, 1 H), 6,40 (d, J = 2,2 Hz, 1 H), 7,12 - 7,18 (m, 2 H), 7,18 - 7,24 (m, 2 H), 7,28 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,31 - 7,37 (m, 1 H), 7,38 - 7,44 (m, 1 H), 7,48 (d, J = 7,3 Hz, 1 H), 7,81 (d, J = 1,9 Hz, 1 H)

La forma de cristal se caracterizó mediante patrón de difracción de rayos X de polvo usando radiación de rayos X de $\text{CuK}\alpha$, que tiene unos picos seleccionados de una lista que consiste en:

ángulo de difracción: 2θ (°)	distancia interplanar: valor de d (Å)
4,36	20,2498
8,8	10,0403
15,06	5,878
16,62	5,3296
17,68	5,0124
18,82	4,7113
19,34	4,5857
21,36	4,1564
22,02	4,0333
22,32	3,9798

Ejemplo 464

- 5 Sal de potasio de 4-[trans-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)ciclohexil]-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propilpirazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona



- 10 A 4-[trans-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)ciclohexil]-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propilpirazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona (10 g) se añadieron etanol (30 ml) e hidróxido de potasio 8 M (2,1 ml), y la mezcla se disolvió mediante agitación a temperatura ambiente. Después de la mezcla se concentró, acetato de etilo (50 ml) se añadió al residuo y la mezcla se concentró de nuevo. Se añadió acetato de etilo (30 ml) para disolver el residuo concentrado y el material no soluble se retiró por filtración usando acetato de etilo (20 ml). Después de calentar a 60 °C, se añadió un germen de cristalización para permitir la cristalización. Después de la cristalización, n-heptano (25 ml) se añadió gota a gota a 60 °C, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante
- 15 aproximadamente 1 h, se dejó enfriar a temperatura ambiente, y se agitó durante aproximadamente 15 h. Los cristales se recogieron por filtración y se lavaron con acetato de etilo / n-heptano (1 : 4, 30 ml) y se secaron a presión reducida a 40 °C para dar el compuesto del título como un sólido amorfo incoloro (9,5 g, 89 %).

- 20 RMN de ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,95 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,08 (s, 6 H), 1,27 - 1,42 (m, 2 H), 1,57 (dc, J = 15,1, 7,5 Hz, 2 H), 1,68 (d, J = 10,7 Hz, 2 H), 2,09 (d, J = 10,4 Hz, 2 H), 2,38 (d, J = 12,0 Hz, 2 H), 2,92 - 3,01 (m, 2 H), 3,20 (s, 2 H), 3,28 - 3,44 (m, 1 H), 3,89 (s, 2 H), 4,25 (s, 1 H), 4,49 - 4,88 (m, 1 H), 6,40 (d, J = 2,2 Hz, 1 H), 7,12 - 7,18 (m, 2 H), 7,18 - 7,24 (m, 2 H), 7,28 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,31 - 7,37 (m, 1 H), 7,38 - 7,44 (m, 1 H), 7,48 (d,

J = 7,3 Hz, 1 H), 7,81 (d, J = 1,9 Hz, 1 H)

La forma de cristal se caracterizó mediante patrón de difracción de rayos X de polvo usando radiación de rayos X de $\text{CuK}\alpha$, que tiene unos picos seleccionados de una lista que consiste en:

ángulo de difracción: 2θ (°)	distancia interplanar: valor de d (Å)
5,34	16,5355
7,36	12,0011
7,82	11,2962
11,74	7,5317
12,34	7,1668
16,2	5,4668
18,98	4,6719
19,78	4,4847
24,78	3,59

5 Ejemplo experimental 1

Evaluación de la actividad antagonista del receptor AT1

(1) Preparación de la fracción de membrana celular de CHO-K1 que expresa el receptor AT1 humano

Una célula CHO-K1 (RIKEN, Japón) que puede realizar una expresión estable del receptor AT1 humano se cultivó, se recuperó, se suspendió en un tampón homogeneizado (NaHCO_3 10 mM (pH 7,4), EDTA 5 mM, 1 x cComplete, libre de EDTA) [fabricado por Roche, Suiza], y se homogeneizó. El homogeneizado se centrifugó a baja velocidad (900 x g, 10 min, 4 °C), y el sobrenadante se recuperó y se ultracentrifugó (90.000 x g, 1 h, 4 °C). El sobrenadante se desechó, y los sedimentos volvieron a suspenderse en tampón de suspensión (Tris 50 mM (pH 7,4), EDTA 1 mM, 1 x cComplete, libre de EDTA).

(2) Evaluación de la actividad antagonista del receptor AT1

El ensayo de unión se realizó usando [^{125}I]-angiotensina II 22,5 pM [fabricado por PerkinElmer, Estados Unidos] (9 μg) en presencia de membrana de AT1 y el compuesto de prueba en 100 μl (volumen de reacción total) de tampón de reacción (Tris 50 mM (pH 7,4), MgCl_2 10 mM complementado o no complementado 0,3 mg/ml de albúmina de suero bovino libre de ácidos grasos [fabricada por Wako Pure Chemical Industries, Ltd., Japón]). La mezcla de reacción se incubó en una placa de polipropileno de 96 pocillos durante 1 h a temperatura ambiente, y la reacción se interrumpió por filtración rápida (colector de células de 96 pocillos) a través de un filtro de GF/C tratado con tampón de lavado (Tris 50 mM (pH 7,4)). Posteriormente, el filtro se lavó 5 veces con 0,3 ml de tampón de lavado enfriado con hielo. El filtro se secó con aire, y la radioactividad de unión de [^{125}I]-angiotensina II se sometió a ensayo con un contador de centelleo Top Count. La unión total se midió en presencia de 1 % de DMSO y la unión no específica se midió en presencia de Candesartan 1 μM . Los datos de unión B/B0 (%) se analizaron mediante el programa GraphPad Prism (GraphPad Software Inc.) y se calculó el valor de CI_{50} (concentración de compuestos que muestra un 50 % del valor máximo del porcentaje de inhibición) del compuesto de prueba.

La relación de unión de receptor AT1 de [¹²⁵I]-angiotensina II (que, en lo sucesivo en el presente documento, se abreviará como [¹²⁵I]-All en la fórmula) (B/B0 (%)) se calculó a partir de la siguiente fórmula.

$$B/B0 (\%) = \frac{\text{Nivel de unión de } [^{125}\text{I}] \text{ All en presencia del compuesto de prueba - nivel de unión no específico}}{\text{Nivel de unión total de } [^{125}\text{I}] \text{ All en ausencia del compuesto de prueba - nivel de unión no específico}} \times 100$$

5 El nivel de unión no específica es el nivel de unión de [¹²⁵I]-angiotensina II que se obtiene en presencia de 1 μM de angiotensina II fría.

Los resultados se muestran en las Tablas 1 a 5.

Ejemplo experimental 2

Evaluación de la actividad agonista de PPAR_γ

(1) Clonación del gen PPAR_γ humano

10 El gen de PPAR_γ humano se clonó mediante un método de PCR usando ADNc de corazón [fabricado por Toyobo Co., Ltd., QUICK-Clone cDNA] como molde, y un conjunto de cebadores que se muestra en lo sucesivo que se preparó por referencia a la secuencia base de gen de PPAR_γ notificado por Greene y col. [*Gene Expr.*, 1995, vol. 4(4 - 5), págs. 281 - 299].

PAG-U: 5'-GTG GGT ACC GAA ATG ACC ATG GTT GAC ACA GAG-3' (ID de SEC. N°: 1)

15 PAG-L: 5'-GGG GTC GAC CAG GAC TCT CTG CTA GTA CAA GTC-3' (ID de SEC. N°: 2)

La reacción de PCR se realizó de acuerdo con el método de Hot Start usando AmpliWax PCR Gem 100 [fabricado por Takara Shuzo Co., Ltd., Japón]. En primer lugar, 10 × LA tampón PCR (2 μl), solución de dNTP 2,5 mM (3 μl), solución de cebador 12,5 μM (cada 2,5 μl) y agua destilada estéril (10 μl) se mezclaron para dar una mezcla de solución de capa inferior. Además, ADNc de corazón humano (1 ng/ ml, 1 μl) como molde, 10 × LA tampón PCR (3 μl), solución de dNTP 2,5 mM (1 μl), ADN polimerasa LA Taq de TaKaRa [fabricada por Takara Shuzo Co., Ltd., Japón] (0,5 μl) y agua destilada estéril (24,5 μl) se mezclaron para dar una mezcla de solución de capa superior.

25 A la mezcla de solución de capa inferior que se ha descrito en lo que antecede se añadió una unidad de AmpliWax PCR Gem 100 [fabricado por Takara Shuzo Co., Ltd., Japón], que se trató a 70 °C durante 5 minutos y, a continuación, en hielo durante 5 minutos. A continuación, la mezcla de solución de capa superior se añadió a la mezcla para preparar la mezcla de reacción para PCR. Un tubo que comprendía la mezcla de reacción se colocó en un ciclador térmico [fabricado por PerkinElmer, Estados Unidos] y se trató a 95 °C durante 2 minutos. Además, después de repetir el ciclo de 95 °C durante 15 segundos y 68 °C durante 2 minutos 35 veces, el tubo se trató a 72 °C durante 8 minutos.

30 El producto de PCR que se obtuvo de este modo se sometió a electroforesis sobre gel de agarosa (1 %), y un fragmento de ADN de 1,4 kb que comprendía gen de PPAR_γ se recuperó del gel, y, a continuación, se insertó en vector pT7 Blue-T [fabricado por Takara Shuzo Co., Ltd., Japón] para obtener el plásmido pTBT-hPPAR_γ.

(2) Clonación de gen de RXR_α humano

35 Un gen de RXR_α humano se clonó mediante un método de PCR usando ADNc de riñón [fabricado por Toyobo Co., Ltd., QUICK-Clone cDNA] como molde, y un conjunto de cebadores que se muestra en lo sucesivo que se preparó con referencia a la secuencia base de gen de RXR_α notificado por Mangelsdorf, D. J. y col. (*Nature*, 1990, vol. 345 (6272), págs. 224 - 229).

XRA-U: 5'-TTA GAA TTC GAC ATG GAC ACC AAA CAT TTC CTG-3' (ID de SEC. N°: 3)

XRA-L: 5'-CCC CTC GAG CTA AGT CAT TTG GTG CGG CGC CTC-3' (ID de SEC. N°: 4)

40 La reacción de PCR se realizó de acuerdo con el método de Hot Start usando AmpliWax PCR Gem 100 [fabricado por Takara Shuzo Co., Ltd., Japón]. En primer lugar, 10 × LA tampón PCR (2 μl), solución de dNTP 2,5 mM (3 μl), solución de cebador 12,5 μM (cada 2,5 μl) y agua destilada estéril (10 μl) se mezclaron para dar una mezcla de solución de capa inferior. Además, ADNc de riñón humano (1 ng/ ml, 1 μl) como molde, 10 × LA tampón PCR (3 μl), solución de dNTP 2,5 mM (1 μl), ADN polimerasa LA Taq de TaKaRa [fabricada por Takara Shuzo Co., Ltd., Japón]

(0,5 µl) y agua destilada estéril (24,5 µl) se mezclaron para dar una mezcla de solución de capa superior.

A la mezcla de solución de capa inferior que se ha descrito en lo que antecede se añadió una unidad de AmpliWax PCR Gem 100 [fabricado por Takara Shuzo Co., Ltd., Japón], que se trató a 70 °C durante 5 minutos y, a continuación, en hielo durante 5 minutos. A continuación, la mezcla de solución de capa superior se añadió a la mezcla para preparar la mezcla de reacción para PCR. Un tubo que comprendía la mezcla de reacción se colocó en un ciclador térmico [fabricado por PerkinElmer, Estados Unidos] y se trató a 95 °C durante 2 minutos. Además, después de repetir el ciclo de 95 °C durante 15 segundos y 68 °C durante 2 minutos 35 veces, el tubo se trató a 72 °C durante 8 minutos.

El producto de PCR que se obtuvo de este modo se sometió a electroforesis sobre gel de agarosa (1 %), y un fragmento de ADN de 1,4 kb que comprendía gen de RXR α se recuperó del gel, y, a continuación, se insertó en vector pT7 Blue-T [fabricado por Takara Shuzo Co., Ltd., Japón] para obtener el plásmido pTBT-hRXR α .

(3) Construcción de plásmido indicador

Un fragmento de ADN que comprendía elemento de respuesta a PPAR (PPRE) de una acil CoA oxidasa se preparó usando el siguiente ADN sintético fosforilado 5'-terminal.

PPRE-U: 5'-pTCGACAGGGGACCAGGACAAAGGTCACGTTCTGGGAG-3' (ID de SEC. N°: 5)

PPRE-L: 5'-pTCGACTCCCGAACGTGACCTTTGTCCTGGTCCCCTG-3' (ID de SEC. N°: 6)

En primer lugar, PPRE-U y PPRE-L se hibridaron y se insertaron en el sitio Sall del plásmido pBlueScript SK+. Mediante la determinación de la secuencia base del fragmento insertado, se seleccionó el plásmido pBSS-PPRE4, en el que se ligaron en tándem 4 PPRE.

Una región de promotor de mínimo de timidina quinasa de VHS (promotor de TK) se clonó mediante un método de PCR usando el vector pRL-TK [fabricado por Promega, Estados Unidos] como molde, y un conjunto de cebadores que se muestra en lo sucesivo que se preparó con referencia a la secuencia base de la región de promotor de gen de timidina quinasa notificado por Luckow, B y col. (*Nucleic Acids Res.*, 1987, vol. 15(13), pág. 5490).

TK-U: 5'-CCCAGATCTCCCCAGCGTCTTGTGATTG-3' (ID de SEC. N°: 7)

TK-L: 5'-TCACCATGGTCAAGCTTTTAAGCGGGTC-3' (ID de SEC. N°: 8)

La reacción de PCR se realizó de acuerdo con el método de Hot Start usando AmpliWax PCR Gem 100 [fabricado por Takara Shuzo Co., Ltd., Japón]. En primer lugar, 10 × LA tampón PCR (2 µl), solución de dNTP 2,5 mM (3 µl), solución de cebador 12,5 µM (cada 2,5 µl) y agua destilada estéril (10 µl) se mezclaron para dar una mezcla de solución de capa inferior. Además, vector pRL-TK [fabricado por Promega, Estados Unidos] (1 µl) como molde, 10 × LA tampón PCR (3 µl), solución de dNTP 2,5 mM (1 µl), ADN polimerasa LA Taq de TaKaRa [fabricada por Takara Shuzo Co., Ltd., Japón] (0,5 µl) y agua destilada estéril (24,5 µl) se mezclaron para dar una mezcla de solución de capa superior.

A la mezcla de solución de capa inferior que se ha descrito en lo que antecede se añadió una unidad de AmpliWax PCR Gem 100 [fabricado por Takara Shuzo Co., Ltd., Japón], que se trató a 70 °C durante 5 minutos y, a continuación, en hielo durante 5 minutos. A continuación, la mezcla de solución de capa superior se añadió a la mezcla para preparar la mezcla de reacción para PCR. Un tubo que comprendía la mezcla de reacción se colocó en un ciclador térmico [fabricado por PerkinElmer, Estados Unidos] y se trató a 95 °C durante 2 minutos. Además, después de repetir el ciclo de 95 °C durante 15 segundos y 68 °C durante 2 minutos 35 veces, el tubo se trató a 72 °C durante 8 minutos.

El producto de PCR que se obtuvo de este modo se sometió a electroforesis sobre gel de agarosa (1 %), y un fragmento de ADN de 140 pb que comprendía promotor de TK se recuperó del gel, y, a continuación, se insertó en vector pT7 Blue-T [fabricado por Takara Shuzo Co., Ltd., Japón]. Mediante la digestión del plásmido que se obtuvo de este modo con las enzimas de restricción Bg1II y NcoI, se obtuvo un fragmento que comprendía promotor de TK, que se ligó con el fragmento Bg1II-NcoI del vector de plásmido pGL3-Basic [fabricado por Promega, Estados Unidos] para obtener el plásmido pGL3-TK.

Un fragmento de NheI-XhoI de 4,9 kb del plásmido pGL3-TK que se obtuvo de este modo se ligó con un fragmento de NheI-XhoI de 200 pb del plásmido pBSS-PPRE4 para obtener el plásmido pGL3-4ERPP-TK.

Este plásmido pGL3-4ERPP-TK se digirió con BamHI [fabricado por Takara Shuzo Co., Ltd., Japón], y, a continuación, se trató con ADN polimerasa de T4 [fabricada por Takara Shuzo Co., Ltd., Japón] para formar un extremo romo, obteniendo mediante lo cual un fragmento de ADN.

Por otro lado, pGFP-C1 [fabricado por Toyobo Co., Ltd., Japón] se digirió con Bsu36I (fabricado por NEB, Reino Unido), y, a continuación, se trató con ADN polimerasa de T4 [fabricada por Takara Shuzo Co., Ltd., Japón] para

formar un extremo romo, obteniendo mediante lo cual un fragmento de ADN de 1,6 kb.

Ambos de los fragmentos de ADN se ligaron para construir un plásmido indicador pGL3-4ERPP-TK neo.

(4) Construcción de plásmido de expresión para PPAR γ y RXR α humanos

5 Un fragmento de FspI-NotI de 7,8 kb del plásmido pVgRXR [fabricado por Invitrogen, Estados Unidos] se ligó con un fragmento de FspI-NotI de 0,9 kb que comprendía gen de RXR α del plásmido pTBT-hRXR α que se obtuvo en el (2) que se ha mencionado en lo que antecede para preparar el plásmido pVgRXR2. A continuación, pVgRXR2 se digirió con BstXI, y, a continuación, se trató con ADN polimerasa de T4 [fabricada por Takara Shuzo Co., Ltd., Japón] para dar un producto de extremos romos. Entonces la digestión con KpnI dio un fragmento de ADN de 6,5 kb.

10 Por otro lado, el plásmido pTBT-hPPAR γ que se obtuvo en el (1) que se ha mencionado en lo que antecede se digirió con Sall, y, a continuación, se trató con ADN polimerasa de T4 [fabricada por Takara Shuzo Co., Ltd., Japón] para dar un producto de extremos romos. Entonces la digestión KpnI dio un fragmento de ADN de 1,4 kb que comprendía el gen de PPAR γ humano.

Ambos de los fragmentos de ADN se ligaron para construir el plásmido pVgRXR2-hPPAR γ .

15 (5) Introducción de plásmido de indicador y plásmido de expresión de PPAR γ y de RXR α humanos en células CHO-K1 así como establecimiento de la célula expresada

20 Una célula CHO-K1 que se cultivó en un frasco de cultivo celular de 150 cm² [fabricado por Corning Costar Corporation, Estados Unidos] que comprendía medio F12 de Ham [fabricado por INVITROGEN, Estados Unidos] complementado con un 10 % de suero bovino fetal [fabricado por INVITROGEN, Estados Unidos] se recogió mediante tratamiento con 0,5 g/l de tripsina-0,2 g/l de EDTA (tetraacetato de etilendiamina) [fabricado por Life Technologies, Inc., Estados Unidos], y, a continuación, la célula se lavó con PBS (solución salina tamponada con fosfato) [fabricada por INVITROGEN, Estados Unidos], se centrifugó (1000 rpm, 5 minutos) y se suspendió en PBS. Posteriormente, se introdujo ADN en la célula bajo las condiciones que se muestran en lo sucesivo usando GENE PULSER [fabricado por Bio-Rad Laboratories, Estados Unidos].

25 A saber, en una cubeta que tenía un espacio de 0,4 cm se añadieron 8×10^6 células y 10 μ g del plásmido pVgRXR2-hPPAR γ que se obtuvo en el (4) que se ha mencionado en lo que antecede y 10 μ g de plásmido indicador pGL3-4ERPP-TK neo que se obtuvo en el (3) que se ha mencionado en lo que antecede, que se sometió a electroporación al voltaje de 0,25 kV bajo la capacidad de 960 μ F. Posteriormente, la célula se transfirió en un medio F12 que comprende un 10 % de suero bovino fetal y se cultivó durante 24 horas, y, a continuación, la célula se recogió de nuevo y se centrifugó. A continuación, el sedimento se suspendió en medio F12 de Ham que comprendía un 10 % de suero bovino fetal complementado con 500 μ g/ml de Geneticin [fabricado por INVITROGEN, Estados Unidos] y 250 μ g/ml de Zeocin [fabricado por INVITROGEN, Estados Unidos]. La suspensión obtenida se diluyó hasta la densidad de 10^4 células/ml y se inoculó en una placa de 96 pocillos [fabricada por Corning Costar Corporation, Estados Unidos], que se cultivó en un incubador de gas CO₂ a 37 °C, obteniendo mediante lo cual un transformante resistente a Geneticin y a Zeocin.

35 Posteriormente, después la línea celular transformada que se obtuvo de este modo se cultivó en una placa de 24 pocillos [fabricada por Corning Costar Corporation, Estados Unidos], una línea celular en la que se indujo la expresión de la luciferasa, es decir, PPAR γ : RXR α : 4ERPP / célula CHO-K1 se seleccionó mediante la adición de clorhidrato de pioglitazona 10 μ M.

(6) Evaluación de la actividad agonista de PPAR γ

40 PPAR γ : RXR α : 4ERPP / células CHO-K1 que se obtuvieron en el (5) que se ha mencionado en lo que antecede se cultivaron en medio F12 [fabricado por INVITROGEN, Estados Unidos] que contenía un 10 % de suero bovino fetal [fabricado por MOREGATE, Australia], se sembraron en una placa blanca de media área de 96 pocillos [fabricada por Corning Costar Corporation, Estados Unidos] en 5×10^3 células/pocillo, y se cultivaron en un incubador de CO₂ a 37 °C durante una noche.

45 A continuación, el medio se retiró de la placa blanca de media área de 96 pocillos, se añadió medio F12 de Ham que contenía un 0,1 % de albúmina de suero bovino libre de ácidos grasos (BSA) (45 μ l) y un compuesto de prueba (5 μ l), y la mezcla se cultivó en el incubador de CO₂ a 37 °C durante 1 día. Después de retirar el medio, se añadió Picagene 7.5 [fabricado por Dai Nippon Inki, Japón] (20 μ l) diluido 2 veces con HBSS (SOLUCIÓN SALINA EQUILIBRADA DE HANKS) [fabricada por BIO WHITTAKER, Estados Unidos], y la mezcla se agitó. Usando el contador 1420 ARVO Multilabel Counter [fabricado por PerkinElmer, Estados Unidos], se midió la actividad luciferasa.

El porcentaje (%) se calculó a partir de la actividad luciferasa del compuesto de prueba cuando la actividad luciferasa del compuesto de control (compuesto X: 5-[3-(4-([2-(2-furil)-5-metil-1,3-oxazol-4-il]metoxi)-3-metoxifenil)propil]-1,3-oxazolidina-2,4-diona) (1 μ M) se consideró como el 100 % y la actividad luciferasa del grupo

de no administración del compuesto de prueba se consideró como el 0 %. Los resultados se muestran en las Tablas 1 a 5.

Tabla 1

Nº de ejemplo	Actividad antagonista del receptor AT1 (CI ₅₀ (nM))	Actividad agonista de PPAR _γ (% de activación (10 ⁻⁶ M))
2	1,3	18
4	2,6	39
5	1,7	18
7	2,4	26
9	2,1	17
10	1,8	18
21	2,0	31
28	3,0	49
29	3,0	16
37	2,5	33
43	2,1	34
68	1,7	17
69	1,4	27
73	1,5	20
74	2,1	25
78	1,8	21
83	1,5	16
107	1,9	16
108	1,5	16
109	2,2	16
113	1,5	20
114	2,0	16
117	1,3	18
120	2,0	18
121	1,9	31
124	2,4	21

Tabla 2

Nº de ejemplo	Actividad antagonista del receptor AT1 (CI ₅₀ (nM))	Actividad agonista de PPAR _γ (% de activación (10 ⁻⁶ M))
125	1,9	23
131	2,9	15
134	1,3	26
135	0,9	26
136	1,3	17
137	1,4	20
138	1,3	8
139	1,7	6
144	1,4	20
147	1,0	26
148	1,9	52
150	1,4	58
151	1,6	35
152	2,4	39
153	1,9	53
154	2,1	33
155	1,6	18
158	2,5	37
160	1,3	26
161	1,2	47
163	1,6	40
164	1,0	18
166	1,3	22
167	0,8	43
168	1,4	54
169	1,4	54
170	1,6	20
173	1,7	28
179	1,9	41
180	3,5	31
181	3,2	18
183	2,5	30
184	2,5	41

Tabla 3

Nº de ejemplo	Actividad antagonista del receptor AT1 (CI ₅₀ (nM))	Actividad agonista de PPAR γ (% de activación (10 ⁻⁶ M))
185	2,3	22
186	2,1	24
188	1,9	25
189	3,1	35
191	1,6	34
193	2,0	28
195	2,5	19
197.	2,0	17
204	2,7	26
205	2,7	27
206	2,2	23
210	1,9	33
215	1,9	24
216	1,6	23
225	2,3	21
227	2,5	23
228	1,5	27
232	2,1	35
233	1,9	26
244	2,3	29
247	2,3	17
248	2,2	19
249	2,5	35
252	2,4	40
259	2,3	28
269	2,2	16
271	2,4	43
272	2,8	28
273	1,7	48

Tabla 4

Nº de ejemplo	Actividad antagonista del receptor AT1 (CI ₅₀ (nM))	Actividad agonista de PPAR γ (% de activación (10 ⁻⁶ M))
274	2,2	42
275	2,5	31
277	2,2	20
278	2,7	22
280	1,9	16
281	1,8	42
282	2,2	53
285	3,1	34
286	3,1	39
288	2,7	17
290	3,2	25
292	1,9	46
293	2,3	28
294	2,1	31
296	1,7	29
297	2,8	53
299	1,8	19
300	1,8	16
318	1,8	17
319	2,0	16
325	2,0	31
326	1,8	29
331	2,0	33
335	1,9	19
337	1,9	24
338	1,6	36
339	1,4	27
345	2,1	18
348	1,9	19
352	1,4	20
354	1,2	18
355	1,7	25

Tabla 5

Nº de ejemplo	Actividad antagonista del receptor AT1 (CI ₅₀ (nM))	Actividad agonista de PPAR γ (% de activación (10 ⁻⁶ M))
360	1,7	19
362	2,5	26
363	2,3	22
364	2,8	29
367	2,2	25
368	2,2	19
371	2,1	33
373	3,2	16
376	1,2	19
379	2,2	34
381	2,3	32
382	2,9	35
385	2,0	23
391	3,1	28
392	2,2	20
403	2,1	17
404	2,7	28
413	1,6	25
419	2,0	21
420	2,2	21
427	1,9	18
428	1,9	27
434	2,1	25
435	1,7	30
436	1,8	32
437	1,6	30
440	1,8	16
441	1,6	19
442	2,0	22
457	1,8	19

Todos los compuestos de ejemplo que se muestran en las tablas anteriores son formas libres.

Como resulta evidente a partir de las tablas que se han mencionado en lo que antecede, el compuesto de la

presente invención mostró una actividad antagonista del receptor AT1 y una actividad agonista de PPAR γ superiores.

Ejemplo experimental 3

Ratas SHR macho (de 28 - 40 semanas de edad, Japón SLC, Inc., Japón) se anestesiaron con pentobarbital de sodio (50 mg/kg, i.p.). La arteria femoral izquierda se canuló con un catéter de polietileno cargado con solución salina que comprende heparina (200 U/ml). El catéter se exteriorizó en la parte posterior del cuello y cada SHR se introdujo individualmente en una jaula y se dejó que se recuperara durante dos o cuatro días. La tensión arterial media (PAM) se obtuvo a partir de la tensión arterial sistémica que se monitorizó en la arteria femoral usando un transductor de presión conectado a un sistema de polígrafo (Nihon Kohden Corporation). La frecuencia cardíaca se midió a partir de los intervalos de pulsos de tensión arterial. Las ratas que tenían una PAM por encima de 150 mmHg se usaron para el experimento. Cuando la tensión arterial se había estabilizado, se administraron por vía oral vehículo (metilcelulosa al 0,5 p/v %) o los compuestos. Todos los compuestos se suspendieron en metilcelulosa al 0,5 p/v % y se administraron por vía oral a un volumen de 2 ml/kg. La PAM se midió durante 24 horas después de la administración. Los resultados se muestran en la Tabla 6.

Tabla 6

Ejemplo	Dosis (mg/kg)	Reducción de PAM máxima (mmHg)
413	10	79
415	3	63
458	30	70
459	3	64

Como resulta evidente a partir de la Tabla 6, el compuesto de la presente invención mostró un efecto antihipertensivo superior.

Ejemplo experimental 4

Ratas Wistar obesas macho de 25 - 31 semanas de edad (Takeda Pharmaceutical Company) se dividieron en cada grupo con equilibrado de niveles en plasma de triglicéridos, glucosa y peso corporal en estado alimentado. Los grupos de ratas se trataron con vehículo (metilcelulosa al 0,5 p/v %) o compuestos. Todos los compuestos se suspendieron en metilcelulosa al 0,5 p/v % y se administraron por vía oral a un volumen de 2 ml/kg, una vez al día durante 2 semanas. Al día siguiente de la administración final, se extrajo sangre de la vena de la cola para medir parámetros plasmáticos. Se usó heparina como anticoagulante. Los niveles en plasma de triglicéridos y glucosa se midieron de forma enzimática usando un autoanalizador Hitachi Autoanalyser 9000. Las tasas de inhibición a partir del grupo de tratamiento con vehículo se calcularon para cada compuesto después del tratamiento durante 2 semanas. Los resultados se muestran en la Tabla 7.

Tabla 7

Ejemplo	Dosis (mg/kg)	Tasa de inhibición de triglicéridos en plasma (%)	Tasa de inhibición de glucosa en plasma (%)
413	3	12,0	6,5
	10	21,5	19,1
	30	46,0	53,3
415	3	38,1	25,1
	10	57,7	54,3
458	3	33,5	-0,2
	10	39,0	6,9
	30	59,2	43,3

Como resulta evidente a partir de la Tabla 7, el compuesto de la presente invención mostró un efecto de reducción de glucosa y triglicéridos en plasma superior.

Ejemplos de formulación

Ejemplo de formulación 1 (cápsula)

(1) compuesto del Ejemplo 1	10 mg
(2) lactosa	90 mg
(3) celulosa cristalina	70 mg
(4) estearato de magnesio	10 mg
1 cápsula	180 mg

(1), (2), (3) y 1/2 de (4) se mezclan y se granulan. El resto de (4) se añade y su totalidad se carga en una cápsula de gelatina.

Ejemplo de formulación 2 (comprimido)

(1) compuesto del Ejemplo 1	10 mg
(2) lactosa	35 mg
(3) almidón de maíz	150 mg
(4) celulosa cristalina	30 mg
(5) estearato de magnesio	5 mg
1 comprimido	230 mg

(1), (2), (3), 2/3 de (4) y 1/2 de (5) se mezclan y se granulan. El resto de (4) y (5) se añade a los gránulos y la mezcla se moldea por compresión para dar un comprimido.

Ejemplo de formulación 3 (inyección)

(1) compuesto del Ejemplo 1	10 mg
(2) inositol	100 mg
(3) alcohol bencílico	20 mg
1 ampolla	130 mg

(1), (2) y (3) se disuelven en agua destilada para su inyección en la cantidad total de 2 ml y se carga en una ampolla. Todas las etapas se realizan bajo condiciones asépticas.

Aplicabilidad industrial

- 5 El compuesto de la presente invención tiene una actividad antagonista del receptor de angiotensina II y una actividad agonista del receptor activado por el proliferador de peroxisoma (PPAR) γ , y es útil como un medicamento tal como un agente para la profilaxis o el tratamiento de enfermedades circulatorias tales como hipertensión, enfermedades cardíacas (hipertrofia cardíaca, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, etc.), arterioesclerosis, enfermedades renales (nefropatía diabética, glomerulonefritis crónica, etc.), enfermedades oftálmicas, enfermedades del hígado, apoplejía cerebral y similares y/o enfermedades metabólicas tales como hiperlipidemia, obesidad, diabetes, etc., y
- 10 similares.

LISTA DE SECUENCIAS

<110> Takeda Pharmaceutical Company Limited

<120> COMPUESTO CON ANILLOS CONDENSADOS Y USO DEL MISMO

<130> 091479

5 <150> Documento JP2009-020720

<151> 30-01-2009

<160> 8

<170> PatentIn versión 3.3

<210> 1

10 <211> 33

<212> ADN

<213> Artificial

<220>

<223> cebador

15 <400> 1

gtgggtaccg aaatgaccat ggttgacaca gag

33

<210> 2

<211> 33

<212> ADN

20 <213> Artificial

<220>

<223> cebador

<400> 2

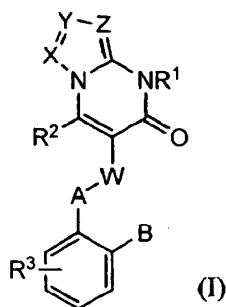
gggggtcgacc aggactctct gctagtacaa gtc

33

25

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la fórmula (I):



en donde R¹ es un átomo de hidrógeno, un alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, un grupo cíclico no aromático de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido o un grupo cíclico aromático de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido,

R² es un átomo de hidrógeno, un alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, un alcoxilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, un alquilo C₁₋₆-tio opcionalmente sustituido, un alquilo C₁₋₆-sulfinilo opcionalmente sustituido o un alquilo C₁₋₆-sulfonilo opcionalmente sustituido,

R³ es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido o un alcoxilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido,

cada uno de X, Y y Z es independientemente un átomo de nitrógeno o CR⁴ en donde R⁴ es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, un alcoxilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido o un cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido,

W es un alquileo C₁₋₄ opcionalmente sustituido, -O-W'-, -W'-O-, -N(Ra)-W'- o -W'-N(Ra)- en donde W' es un enlace o un alquileo C₁₋₄ opcionalmente sustituido, Ra es un átomo de hidrógeno, un alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido o un cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido, A es un anillo aromático divalente de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido, y

B es un acilo o un grupo heterocíclico de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido, a condición de que cuando B sea un carboxilo, un carbamoilo o un tetrazolilo, R¹ no sea un átomo de hidrógeno,

o una sal del mismo.

2. El compuesto según la reivindicación 1, en donde R¹ es un alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, un grupo cíclico no aromático de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido o un grupo cíclico aromático de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido.

3. El compuesto según la reivindicación 2, en donde X es un átomo de nitrógeno, y cada uno de Y y Z es CR⁴, en donde R⁴ es según la reivindicación 1.

4. El compuesto según la reivindicación 2, en donde X y Z son átomos de nitrógeno, e Y es CR⁴, en donde R⁴ es según la reivindicación 1.

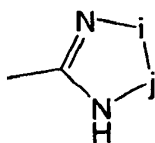
5. El compuesto según la reivindicación 2, en donde R² es un alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido.

6. El compuesto según la reivindicación 2, en donde R³ es un átomo de hidrógeno.

7. El compuesto según la reivindicación 2, en donde W es un alquileo C₁₋₄ opcionalmente sustituido.

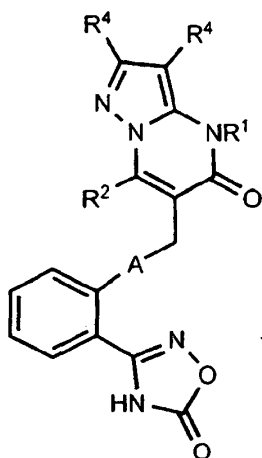
8. El compuesto según la reivindicación 2, en donde A es un fenileno opcionalmente sustituido, un tiofeno-di-ilo opcionalmente sustituido o un piridina-di-ilo opcionalmente sustituido.

9. El compuesto según la reivindicación 1, en donde B es un grupo representado por



en donde i es -O- o -S-, j es -C(=O)-, -C(=S)- o -S(O)_m-, y m es un entero de 0, 1 o 2.

10. El compuesto según la reivindicación 1, que es un compuesto representado por la fórmula



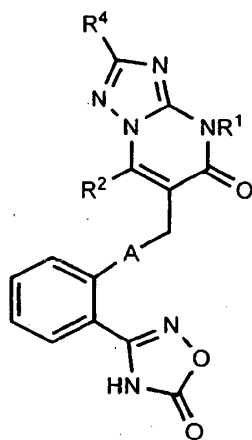
en donde

5 R¹ es un cicloalquilo C₃₋₈ opcionalmente sustituido con un alcoxilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1) un átomo de halógeno, 2) un ciano, 3) un hidroxilo o 4) un alcoxilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno,

R² es un alquilo C₁₋₆,

A es un fenileno opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno, y cada uno de R⁴ es independientemente un átomo de hidrógeno o un metilo.

11. El compuesto según la reivindicación 1, que es un compuesto representado por la fórmula



10

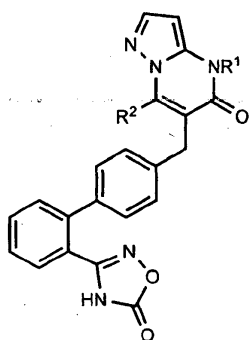
en donde

R¹ es un cicloalquilo C₃₋₈ opcionalmente sustituido con un alcoxilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1) un átomo de halógeno, 2) un ciano, 3) un hidroxilo o 4) un alcoxilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno,

R² es un alquilo C₁₋₆,

15 A es un fenileno opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno, y R⁴ es un átomo de hidrógeno o un metilo.

12. El compuesto según la reivindicación 1, que es un compuesto representado por la fórmula

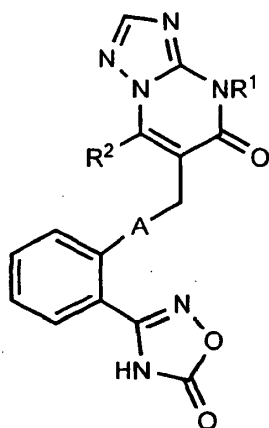


en donde

R¹ es un ciclohexilo opcionalmente sustituido con un alcoxilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con un hidroxilo, y

R² es un alquilo C₁₋₆.

- 5 13. El compuesto según la reivindicación 1, que es un compuesto representado por la fórmula



en donde

R¹ es un ciclohexilo opcionalmente sustituido con un alcoxilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con un hidroxilo,

R² es un alquilo C₁₋₆, y

- 10 A es un fenileno opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno.

14. El compuesto según la reivindicación 1, en donde el compuesto es 4-[trans-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)ciclohexil]-6-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-7-propilpirazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona o una sal de la misma.

- 15 15. El compuesto según la reivindicación 1, en donde el compuesto es 6-[[3-fluoro-2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-4-[trans-4-(2-hidroxi-1,2-dimetilpropoxi)ciclohexil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona o una sal de la misma.

16. Un medicamento que comprende el compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15.

17. El medicamento según la reivindicación 16, que tiene una actividad antagonista del receptor de angiotensina II y una actividad agonista del receptor γ activado por el proliferador de peroxisoma.

- 20 18. El medicamento según la reivindicación 16 que es un agente para la profilaxis o el tratamiento de una enfermedad circulatoria.

19. El medicamento según la reivindicación 16 que es un agente para la profilaxis o el tratamiento de hipertensión, una enfermedad cardíaca, arterioesclerosis, una enfermedad renal, una enfermedad oftálmica, una enfermedad del hígado, apoplejía cerebral, hiperlipidemia, obesidad y/o diabetes.

- 25 20. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, para su uso como antagonista del receptor de angiotensina II y agonista del receptor γ activado por el proliferador de peroxisoma.

21. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, para su uso en la profilaxis o el tratamiento de una enfermedad circulatoria.

22. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, para su uso en la profilaxis o el tratamiento de hipertensión, una enfermedad cardíaca, arterioesclerosis, una enfermedad renal, una enfermedad oftálmica, una enfermedad del hígado, apoplejía cerebral, hiperlipidemia, obesidad y/o diabetes.

5