

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 385 606**

51 Int. Cl.:
C07D 233/70 (2006.01)
C07D 249/12 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)
C07D 409/04 (2006.01)
C07D 409/14 (2006.01)
A61K 31/4166 (2006.01)
A61K 31/4178 (2006.01)
A61K 31/4196 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07725514 .9**
96 Fecha de presentación: **23.05.2007**
97 Número de publicación de la solicitud: **2027096**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **25.02.2009**

54 Título: **Arilimidazolonas y ariltriazolonas sustituidas como inhibidores de receptores de vasopresina**

30 Prioridad:
23.05.2006 DE 102006024024

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
27.07.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
27.07.2012

73 Titular/es:
**BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT
MÜLLERSTRASSE 178
13353 BERLIN, DE**

72 Inventor/es:
**MEIER, Heinrich;
BENDER, Eckhard; BRÜGGEMEIER, Ulf;
FLAMME, Ingo; KARTHAUS, Dagmar;
KOLKHOF, Peter; MEIBOM, Daniel;
SCHNEIDER, Dirk; VOEHRINGER, Verena;
FÜRSTNER, Chantal; KELDENICH, Jörg;
LANG, Dieter; POOK, Elisabeth y
SCHMECK, Carsten**

74 Agente/Representante:
Carpintero López, Mario

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

ES 2 385 606 T3

DESCRIPCIÓN

Arilimidazonas y ariltriazolonas sustituidas como inhibidores de receptores de vasopresina

La presente solicitud se refiere a nuevas 4-arilimidazol-2-onas y 5-aril-1,2,4-triazolonas sustituidas, a procedimientos para su preparación, a su uso solas o en combinaciones para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades, así como a su uso para la preparación de fármacos para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades, particularmente para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades cardiovasculares.

El contenido de fluidos del cuerpo humano está sujeto a distintos mecanismos de control fisiológico que se dirigen a su conservación constante (homeostasis volumétrica). A este respecto, tanto el contenido volumétrico del sistema vascular sanguíneo como la osmolaridad del plasma sanguíneo se registran continuamente con los correspondientes sensores (barorreceptores y osmorreceptores). Las informaciones que proporcionan estos sensores a los centros competentes del cerebro regulan el comportamiento de ingestión de líquidos y rigen mediante señales humorales y nerviosas la excreción de fluidos por los riñones. En este sentido, le corresponde una importancia crucial a la hormona peptídica vasopresina [Schrier R.W., Abraham, W.T., *New Engl. J. Med.* 341, 577-585 (1999)].

La vasopresina se produce en neuronas endocrinas especializadas en el núcleo supraóptico y el núcleo paraventricular en la pared del tercer ventrículo (hipotálamo) y desde allí pasa a lo largo de sus neuritas al lóbulo posterior de la hipófisis (neurohipófisis). Allí se libera la hormona en la corriente sanguínea según el estímulo. Una pérdida de volumen, por ejemplo, a consecuencia de hemorragia aguda, fuerte transpiración, sed o diarrea largas, es un estímulo para la liberación elevada de la hormona. A la inversa, se inhibe la secreción de vasopresina mediante un aumento del volumen intravascular, por ejemplo, a consecuencia de una alimentación de líquido elevada.

La vasopresina desarrolla su efecto principalmente mediante la unión a tres receptores, que se clasifican como receptores V1a, V1b y V2 y pertenecen a la familia de los receptores acoplados a proteína G. Los receptores V1a se localizan predominantemente en las células de musculatura vascular lisa. Su activación causa una vasoconstricción, mediante la que aumentan la resistencia periférica y la presión sanguínea. Además, son detectables receptores V1a también en el hígado. Los receptores V1b (también citados como receptores V3) son detectables en el sistema nervioso central. Junto con la hormona liberadora de corticotropina (CRH), la vasopresina regula mediante el receptor V1b la secreción basal e inducida por estrés de la hormona adrenocorticotrópica (ACTH). Los receptores V2 se encuentran en el epitelio de túbulos distales y en el epitelio de túbulos colectores renales. Su activación hace a estos epitelios permeables al agua. Este fenómeno se basa en la incorporación de acuaporinas (canales de agua especiales) en la membrana luminal de células epiteliales.

La importancia que tiene la vasopresina para la reabsorción de agua de la orina en los riñones resulta clara por el síndrome de la diabetes insípida, que está causado por una falta de la hormona, por ejemplo, a consecuencia de una lesión hipofisaria. Los pacientes que padecen este síndrome excretan hasta 20 litros de orina cada 24 horas, a menos que se les sustituya la hormona. Este volumen corresponde a aproximadamente un 10 % de la orina primaria. Debido a su gran importancia para la reabsorción de agua de la orina, la vasopresina se designa también como sinónimo hormona antidiurética (ADH). En consecuencia, una inhibición farmacológica del efecto de vasopresina/ADH en el receptor V2 conduce a una excreción aumentada de orina. Sin embargo, en contraposición con el efecto de otros diuréticos (tiazidas y diuréticos de asa), los antagonistas del receptor V2 producen una excreción aumentada de agua sin aumentar significativamente la excreción de electrolitos. Esto significa que, mediante los fármacos antagonistas de V2, puede restablecerse la homeostasis volumétrica sin afectar a este respecto a la homeostasis electrolítica. Por tanto, los fármacos activos como antagonistas de V2 parecen especialmente adecuados para el tratamiento de todos los estados patológicos que están asociados a una sobrecarga del organismo con agua sin aumentar paralelamente de forma adecuada los electrolitos. Es una anomalía electrolítica significativa medible en química clínica la hiponatremia (concentración de sodio < 135 mmol/l); representa la anomalía electrolítica más importante en pacientes hospitalizados con una frecuencia de aproximadamente 5 % o 250.000 casos al año sólo en los EE.UU. A una caída de la concentración plasmática de sodio por debajo de 115 mmol/l, hay peligro de estados comatosos y muerte.

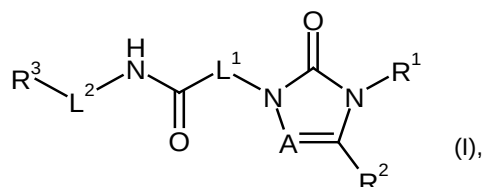
Correspondientemente a las causas subyacentes, se diferencian las hiponatremias hipovolémica, euvolémica e hipervolémica. Son clínicamente significativas las formas de hipervolemia con formación de edema. Son ejemplos típicos de ellas el síndrome de la secreción inadecuada de ADH/vasopresina (SIAD) (por ejemplo, después de traumatismo craneoencefálico o como paraneoplasia en carcinomas) y la hiponatremia hipervolémica en cirrosis hepática, distintas enfermedades renales e insuficiencia cardíaca [De Luca L. et al., *Am. J. Cardiol.* 96 (suppl.), 19L-23L (2005)]. Precisamente los pacientes con insuficiencia cardíaca presentan frecuentemente a pesar de su hiponatremia e hipervolemia relativos elevados niveles de vasopresina, lo que se considera la consecuencia de una regulación neurohumoral generalmente perturbada en la insuficiencia cardíaca [Francis G.S. et al., *Circulation* 82, 1724-1729 (1990)].

La regulación neurohumoral alterada se manifiesta esencialmente en un aumento del tono simpático y una activación inadecuada del sistema de renina-angiotensina-aldosterona. Aunque la inhibición de estos componentes mediante bloqueantes de receptores beta por un lado y mediante inhibidores de ACE o bloqueantes de receptor de angiotensina por otro lado es actualmente un componente firme del tratamiento farmacológico de la insuficiencia cardíaca, el aumento inadecuado de la secreción de vasopresina en la insuficiencia cardíaca avanzada todavía no es suficientemente tratable hoy en día. Además de en la retención de agua mediada por los receptores V2 y las consecuencias hemodinámicas adversas unidas a ella en el sentido de un aumento de la postcarga, la vasoconstricción mediada por V1a influye también negativamente en el vaciado del ventrículo izquierdo, la presión en los vasos pulmonares y el rendimiento cardíaco. Además, basándose en datos experimentales animales, se atribuye también a la vasopresina un efecto potenciador directo de la hipertrofia en el músculo cardíaco. A diferencia del efecto renal de la expansión volumétrica, que está mediado por la activación de receptores V2, el efecto directo sobre el músculo cardíaco se desencadena mediante la activación de receptores V1a.

Por estas razones, parecen adecuadas sustancias que inhiben el efecto de la vasopresina en receptores V2 y/o V1a para el tratamiento de insuficiencia cardíaca. Ante todo, los compuestos con actividad combinada en ambos receptores de vasopresina (V1a y V2) deberían producir efectos deseables tanto renales como hemodinámicos, y por tanto ofrecen un perfil particularmente ideal para el tratamiento de pacientes con insuficiencia cardíaca. La puesta a disposición de dichos antagonistas de vasopresina combinados se muestra también conveniente en la medida en que una reducción de volumen mediada sólo por el bloqueo del receptor V2 puede conllevar la excitación de los osmorreceptores, y en consecuencia un aumento compensatorio adicional de la liberación de vasopresina. De esta manera, podrían reforzarse más, a falta de un componente bloqueante simultáneo del receptor V1a, los efectos dañinos de la vasopresina como, por ejemplo, vasoconstricción e hipertrofia de músculo cardíaco [Saghi P. et al., *Europ. Heart J.* 26, 538-543 (2005)].

Se da cuenta de la síntesis de determinados derivados de imidazolinonacetamida y su efecto antibacteriano en J.J. Bronson et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 13, 873-875 (2003). Se describen ácidos imidazolinonalcánicos con actividad farmacológica en el documento EP 051 829-A. Se dan a conocer en el documento WO 99/54315 triazolonas sustituidas con efecto neuroprotector, y se describen en el documento WO 2006/117657 derivados de triazolona como agentes antiinflamatorios. Además, se reivindican en los documentos EP 503 548-A1 y EP 587 134-A2 derivados cíclicos de urea y su uso para el tratamiento de trombosis. Se dan a conocer imidazoltionas y triazoltionas sustituidas como moduladores de canal iónico en los documentos WO 2005/086836, WO 2005/06892 y WO 2005/097112. Se describen además derivados de triazoltiona en el documento WO 02/066447 como inhibidores de esfingomielinasa. **En el documento WO 05/105779 se describen derivados de triazol 3-heterocicliil-4-fenil sustituidos como inhibidores de vasopresina.**

Son objeto de la presente invención compuestos de fórmula general (I)



en la que

A representa N o C-R⁴, en el que

R⁴ significa hidrógeno o alquilo (C₁-C₄),

R¹ representa alquilo (C₁-C₆), alqueno (C₂-C₆) o alquino (C₂-C₆), que pueden estar sustituidos respectivamente de una a tres veces, de forma igual o distinta, con restos seleccionados de la serie halógeno, ciano, oxo, trifluorometilo, cicloalquilo (C₃-C₇), fenilo, -OR¹⁰, -NR¹¹R¹², -C(=O)-OR¹³ y -C(=O)-NR¹⁴R¹⁵, en los que

(i) el cicloalquilo (C₃-C₇) puede estar sustituido hasta dos veces de forma igual o distinta con alquilo (C₁-C₄), oxo, hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄) y/o amino,

(ii) el fenilo puede estar sustituido hasta tres veces, de forma igual o distinta, con restos seleccionados de la serie halógeno, ciano, nitro, alquilo (C₁-C₄), trifluorometilo, hidroxilo, hidroximetilo, alcoxi (C₁-C₄), trifluorometoxi, alcoxi (C₁-C₄)-metilo, hidroxicarbonilo, alcoxi (C₁-C₄)-carbonilo, aminocarbonilo, monoalquil (C₁-C₄)-aminocarbonilo y dialquil (C₁-C₄)-aminocarbonilo,

(iii) R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴ y R¹⁵ significan independientemente entre sí en cada aparición individual hidrógeno, alquilo (C₁-C₆) o cicloalquilo (C₃-C₇), en los que

el alquilo (C₁-C₆) puede estar sustituido a su vez hasta dos veces, de forma igual o distinta, con amino, hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄), hidroxicarbonilo y/o alcoxi (C₁-C₄)-carbonilo

y

el cicloalquilo (C₃-C₇) puede estar sustituido a su vez hasta dos veces, de forma igual o distinta, con alquilo (C₁-C₄), oxo, hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄) y/o amino,

y/o

(iv) R¹¹ y R¹², así como R¹⁴ y R¹⁵, forman respectivamente por parejas, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterociclo de 4 a 7 miembros que puede contener un heteroátomo adicional de la serie N, O y S y estar sustituido hasta dos veces, de forma igual o distinta, con alquilo (C₁-C₄), oxo, hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄) y/o amino,

o

R¹ representa cicloalquilo (C₃-C₇) que puede estar sustituido hasta dos veces, de forma igual o distinta, con alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), hidroxilo, amino y/o oxo,

R² representa fenilo, naftilo, tienilo, benzotienilo, furilo o benzofurilo, que pueden estar sustituidos respectivamente de una a tres veces, de forma igual o distinta, con restos seleccionados de la serie halógeno, ciano, nitro, alquilo (C₁-

C₄), trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄), trifluorometoxi y fenilo,

en los que el resto fenilo citado por último puede estar sustituido hasta dos veces, de forma igual o distinta, con restos seleccionados de la serie halógeno, ciano, nitro, alquilo (C₁-C₄), trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄), trifluorometoxi, hidroxialquilo (C₁-C₄) y alquil (C₁-C₄)-tio,

5 L¹ representa un grupo de fórmula $-(CR^{5A}R^{5B})_m-$, en la que

m significa el número 1, 2 ó 3

y

R^{5A} y R^{5B} significan independientemente entre sí hidrógeno o alquilo (C₁-C₄)

o

10 dos restos R^{5A} y R^{5B} unidos al mismo átomo de carbono están unidos entre sí y forman conjuntamente un puente $-(CH_2)_n-$, en el que

n significa el número 2, 3, 4 ó 5,

o en el caso de que m represente el número 2 ó 3,

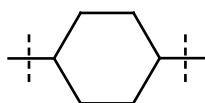
15 dos restos R^{5A} y/o R^{5B} unidos a átomos de carbono adyacentes (1,2- o 2,3-) o no adyacentes (1,3-) están unidos entre sí y forman conjuntamente un puente $-(CH_2)_p-$, en el que

p significa el número 1, 2, 3 ó 4,

en el que en el caso de que el grupo $-CR^{5A}R^{5B}-$ aparezca varias veces, los significados individuales de R^{5A} y R^{5B} pueden ser respectivamente iguales o distintos,

o

20 L¹ representa un grupo de fórmula



L² representa un grupo de fórmulas $*-CR^{6A}R^{6B}-(CR^{7A}R^{7B})_q-$ o $*-CR^{6A}R^{6B}-CR^{7A}R^{7B}-O-$, en las que

* significa el sitio de unión con el átomo de N del agrupamiento amida,

q significa el número 0, 1 ó 2,

25 R^{6A} significa hidrógeno o alquilo C₁-C₄,

R^{6B} significa hidrógeno, alquilo (C₁-C₄), trifluorometilo, cicloalquilo (C₃-C₆) o fenilo, que puede estar sustituido hasta dos veces, de forma igual o distinta, con halógeno, alquilo (C₁-C₄) y/o trifluorometilo, o un resto de fórmulas $-C(=O)-OR^{16}$ o $-C(=O)-NR^{17}R^{18}$, en las que

R¹⁶, R¹⁷ y R¹⁸ representan independientemente entre sí hidrógeno, alquilo (C₁-C₄) o cicloalquilo (C₃-C₆)

30 o

R¹⁷ y R¹⁸, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclo de 4 a 6 miembros que puede contener un heteroátomo adicional del grupo de N, O y S y estar sustituido hasta dos veces, de forma igual o distinta, con alquilo (C₁-C₄), hidroxilo y/o alcoxi (C₁-C₄),

o

35 R^{6A} y R^{6B} están unidos entre sí y forman conjuntamente un puente $-(CH_2)_r-$, en el que

r significa el número 2, 3, 4 ó 5

y un grupo CH₂ del puente puede estar intercambiado por -O-, -S- o $>N-R^{19}$, en el que

R¹⁹ representa hidrógeno o alquilo (C₁-C₄),

R^{7A} significa hidrógeno, flúor, alquilo (C₁-C₄) o alcoxi (C₁-C₄),

40 R^{7B} significa hidrógeno, flúor, alquilo (C₁-C₄), hidroxialquilo (C₁-C₄) o un resto de fórmulas $-OR^{20}$, $-NR^{21}R^{22}$, $-C(=O)-OR^{23}$ o $-C(=O)-NR^{24}R^{25}$, en las que

R²⁰, R²¹, R²², R²³, R²⁴ y R²⁵ representan independientemente entre sí hidrógeno, alquilo (C₁-C₄) o

cicloalquilo (C₃-C₆9

o

5 R²¹ y R²², así como R²⁴ y R²⁵, forman respectivamente por parejas, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterociclo de 4 a 6 miembros que puede contener un heteroátomo adicional del grupo de N, O y S y estar sustituido hasta dos veces, de forma igual o distinta, con alquilo (C₁-C₄), hidroxilo y/o alcoxi (C₁-C₄),

o

R^{7A} y R^{7B} forman conjuntamente un grupo oxo

o

10 R^{7A} y R^{7B} están unidos entre sí y forman conjuntamente un puente -(CH₂)_s-, en el que s significa el número 2, 3, 4 ó 5

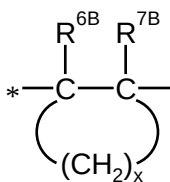
y un grupo CH₂ del puente puede estar intercambiado por -O-, -S- o >N-R²⁶, en el que

R²⁶ representa hidrógeno o alquilo (C₁-C₄),

15 en el que en el caso de que el grupo -CR^{7A}R^{7B}- aparezca varias veces, los significados individuales de R^{7A} y R^{7B} pueden ser respectivamente iguales o distintos,

o

L² representa un grupo de fórmula



en la que

20 * significa el sitio de unión con el átomo de N del agrupamiento amida,

x significa el número 1, 2, 3 ó 4,

podiendo estar un grupo CH₂ del anillo intercambiado por -O-, -S- o >N-R²⁷, en el que

R²⁷ representa hidrógeno o alquilo (C₁-C₄),

y

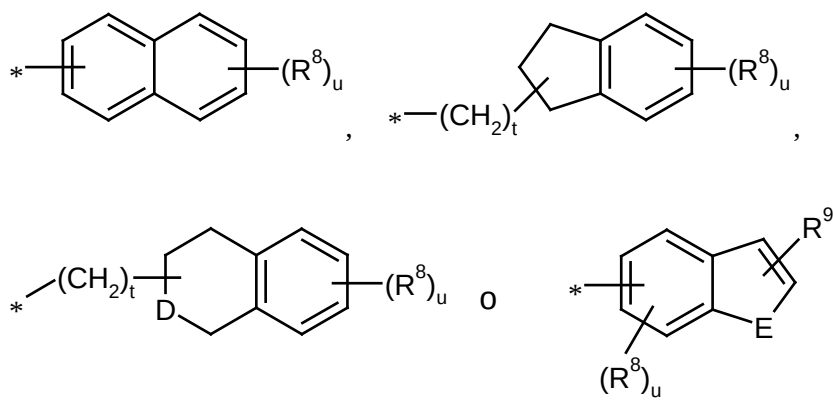
25 R^{6B} y R^{7B} tienen respectivamente los significados dados anteriormente,

R³ representa fenilo, naftilo o heteroarilo de 5 a 10 miembros con hasta tres heteroátomos de la serie N, O y/o S, que pueden estar sustituidos respectivamente de una a tres veces, de forma igual o distinta, con restos seleccionados de la serie halógeno, ciano, nitro, alquilo (C₁-C₄), trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄), trifluorometoxi, alquil (C₁-C₄)-tio, alquil (C₁-C₄)-sulfinilo, alquil (C₁-C₄)-sulfonilo, dialquil (C₁-C₄)-amino y fenilo,

30 en los que el resto fenilo citado en último lugar puede estar sustituido a su vez hasta dos veces, de forma igual o distinta, con halógeno, ciano, nitro, alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), trifluorometilo y/o trifluorometoxi,

o el agrupamiento

L²-R³ forma conjuntamente un grupo de fórmulas



en las que

* significa el sitio de unión con el átomo de N del agrupamiento amida,

D significa CH₂ u O,

5 E significa NH, N-CH₃, O o S,

t significa el número 0 ó 1,

R⁸ significa un sustituyente seleccionado de la serie halógeno, ciano, nitro, alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), trifluorometilo y trifluorometoxi,

u significa el número 0, 1 ó 2,

10 en las que en el caso de que el sustituyente R⁸ aparezca varias veces, sus significados pueden ser iguales o distintos,

y

R⁹ significa hidrógeno o alquilo (C₁-C₄),

así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

15 Son compuestos según la invención los compuestos de fórmula (I) y sus sales, solvatos y solvatos de las sales, los compuestos comprendidos en la fórmula (I) de las fórmulas citadas a continuación y sus sales, solvatos y solvatos de las sales, así como los compuestos comprendidos en la fórmula (I) citados como ejemplos de realización a continuación y sus sales, solvatos y solvatos de las sales, a menos que en los compuestos citados a continuación comprendidos en la fórmula (I) no se trate ya de sales, solvatos y solvatos de las sales.

20 Los compuestos según la invención pueden existir, dependiendo de su estructura, en formas estereoisoméricas (enantiómeros, diastereómeros). La presente invención comprende por tanto los enantiómeros y diastereómeros y sus respectivas mezclas. A partir de dichas mezclas de enantiómeros y/o diastereómeros, pueden aislarse los componentes individuales estereoisoméricos de modo conocido.

25 En caso de que los compuestos según la invención puedan aparecer en formas tautoméricas, la presente invención comprende todas las formas tautoméricas.

Como sales, son preferentes en el marco de la presente invención sales fisiológicamente inocuas de los compuestos según la invención. Se comprenden también sales que no son adecuadas por sí mismas para aplicaciones farmacéuticas, pero que pueden usarse, por ejemplo, para el aislamiento o la purificación de compuestos según la invención.

30 Las sales fisiológicamente inocuas de los compuestos según la invención comprenden sales de adición de ácido de ácidos minerales, ácidos carboxílicos y ácidos sulfónicos, por ejemplo, sales de ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido naftalenodisulfónico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido málico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido maleico y ácido benzoico.

35 Las sales fisiológicamente inocuas de los compuestos según la invención comprenden también sales de bases habituales, como por ejemplo y preferentemente, sales de metales alcalinos (por ejemplo sales de sodio y potasio), sales de metales alcalinotérreos (por ejemplo sales de calcio y magnesio) y sales de amonio, derivadas de amoniaco o aminas orgánicas de 1 a 16 átomos de C como, por ejemplo y preferentemente, etilamina, dietilamina, trietilamina, etildiisopropilamina, monoetanolamina, dietanolamina, trisetanolamina, dicitclohexilamina, dimetilaminoetanol, 40 procaina, dibencilamina, N-metilmorfolina, arginina, lisina, etilendiamina y N-metilpiperidina.

Como solvatos se designan en el marco de la invención aquellas formas de los compuestos según la invención que forman un complejo en estado sólido o líquido mediante coordinación con moléculas de disolvente. Los hidratos son

una forma especial de solvatos en los que la coordinación se realiza con agua. Como solvatos, son preferentes en el campo de la presente invención los hidratos.

En el marco de la presente invención, los sustituyentes tienen el siguiente significado, a menos que se especifique otra cosa:

- 5 Alquilo (C₁-C₆) y alquilo (C₁-C₄) representan en el marco de la invención un resto alquilo de cadena lineal o ramificada de 1 a 6 o 1 a 4 átomos de carbono. Es preferente un resto alquilo de cadena lineal o ramificada de 1 a 4 átomos de carbono. Se pueden mencionar como ejemplo y preferentemente: metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, *iso*-butilo, *sec*.-butilo, *terc*.-butilo, 1-etilpropilo, n-pentilo y n-hexilo.
- 10 Hidroxialquilo (C₁-C₄) representa en el marco de la invención un resto alquilo de cadena lineal o ramificada de 1 a 4 átomos de carbono, que porta en la cadena o terminalmente un grupo hidroxilo como sustituyente. Se pueden mencionar como ejemplo y preferentemente: hidroximetilo, 1-hidroxietilo, 2-hidroxietilo, 1-hidroxi-1-metiletilo, 1,1-dimetil-2-hidroxietilo, 1-hidroxipropilo, 2-hidroxipropilo, 3-hidroxipropilo, 1-hidroxi-2-metilpropilo, 2-hidroxi-1-metilpropilo, 2-hidroxi-2-metilpropilo, 1-hidroxibutilo, 2-hidroxibutilo, 3-hidroxibutilo y 4-hidroxibutilo.
- 15 Un grupo oxo representa en el marco de la invención un átomo de oxígeno que está unido mediante un doble enlace a un átomo de carbono.
- Alquenilo (C₂-C₆) y alquenilo (C₂-C₄) representan en el marco de la invención un resto alquenilo de cadena lineal o ramificada de 2 a 6 o 2 a 4 átomos de carbono y un doble enlace. Es preferente un resto alquenilo de cadena lineal o ramificada de 2 a 4 átomos de carbono. Se pueden mencionar como ejemplo y preferentemente: vinilo, alilo, n-prop-1-en-1-ilo, isopropenilo, 2-metil-2-propen-1-ilo, n-but-1-en-1-ilo y n-but-2-en-1-ilo.
- 20 Alquinilo (C₂-C₆) y alquinilo (C₂-C₄) representan en el marco de la invención un resto alquinilo de cadena lineal o ramificada de 2 a 6 o 2 a 4 átomos de carbono y un triple enlace. Es preferente un resto alquinilo de cadena lineal o ramificada de 2 a 4 átomos de carbono. Se pueden mencionar como ejemplo y preferentemente: etinilo, n-prop-1-in-1-ilo, n-prop-2-in-1-ilo, n-but-2-in-1-ilo y n-but-3-in-1-ilo.
- 25 Alcoxi (C₁-C₆) y alcoxi (C₁-C₄) representan en el marco de la invención un resto alcoxi de cadena lineal o ramificada de 1 a 6 o 1 a 4 átomos de carbono. Es preferente un resto alcoxi de cadena lineal o ramificada de 1 a 4 átomos de carbono. Se pueden mencionar como ejemplo y preferentemente: metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, *terc*-butoxi, n-pentoxi y n-hexoxi.
- Alcoxi (C₁-C₄)-carbonilo representa en el marco de la invención un resto alcoxi de cadena lineal o ramificada de 1 a 4 átomos de carbono que está unido a través de un grupo carbonilo. Se pueden mencionar como ejemplo y preferentemente: metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, n-propoxycarbonilo, isopropoxycarbonilo, n-butoxycarbonilo y *terc*-butoxycarbonilo.
- 30 Monoalquil (C₁-C₄)-amino representa en el marco de la invención un grupo amino con un sustituyente alquilo de cadena lineal o ramificada de 1 a 4 átomos de carbono. Se pueden mencionar como ejemplo y preferentemente: metilamino, etilamino, n-propilamino, isopropilamino, n-butilamino y *terc*-butilamino.
- 35 Dialquil (C₁-C₄)-amino representa en el marco de la invención un grupo amino con dos sustituyentes alquilo de cadena lineal o ramificada iguales o distintos que presentan respectivamente 1 a 4 átomos de carbono. Se pueden mencionar como ejemplo y preferentemente: *N,N*-dimetilamino, *N,N*-dietilamino, *N*-etil-*N*-metilamino, *N*-metil-*N*-n-propilamino, *N*-isopropil-*N*-n-propilamino, *N,N*-diisopropilamino, *N*-n-butil-*N*-metilamino y *N-terc*-butil-*N*-metilamino.
- 40 Mono- o dialquil (C₁-C₄)-aminocarbonilo representan en el marco de la invención un grupo amino que está unido a través de un grupo carbonilo y presentan un sustituyente alquilo de cadena lineal o ramificada o dos sustituyentes alquilo de cadena lineal o ramificada iguales o distintos de respectivamente 1 a 4 átomos de carbono. Se pueden mencionar como ejemplo y preferentemente: metilaminocarbonilo, etilaminocarbonilo, n-propilaminocarbonilo, isopropilaminocarbonilo, n-butilaminocarbonilo, *terc*-butilaminocarbonilo, *N,N*-dimetilaminocarbonilo, *N,N*-dietilaminocarbonilo, *N*-etil-*N*-metilaminocarbonilo, *N*-metil-*N*-n-propilaminocarbonilo, *N*-n-butil-*N*-metilaminocarbonilo y *N-terc*-butil-*N*-metilaminocarbonilo.
- 45 Alquil (C₁-C₄)-tio representa en el marco de la invención un grupo tio con un sustituyente alquilo de cadena lineal o ramificada que presenta 1 a 4 átomos de carbono. Se pueden mencionar como ejemplo y preferentemente: metiltio, etiltio, n-propiltio, isopropiltio, n-butiltio y *terc*-butiltio.
- 50 Alquil (C₁-C₄)-sulfínilo representa en el marco de la invención un resto alquilsulfínilo de cadena lineal o ramificada de 1 a 4 átomos de carbono. Se pueden mencionar como ejemplo y preferentemente: metilsulfínilo, etilsulfínilo, n-propilsulfínilo, isopropilsulfínilo, n-butilsulfínilo y *terc*-butilsulfínilo.
- Alquil (C₁-C₄)-sulfonilo representa en el marco de la invención un resto alquilsulfonilo de cadena lineal o ramificada de 1 a 4 átomos de carbono. Se pueden mencionar como ejemplo y preferentemente: metilsulfonilo, etilsulfonilo, n-propilsulfonilo, isopropilsulfonilo, n-butilsulfonilo y *terc*-butilsulfonilo.
- 55 Cicloalquilo (C₃-C₇) y cicloalquilo (C₃-C₆) representan en el marco de la invención un grupo cicloalquilo monocíclico saturado de 3 a 7 o 3 a 6 átomos de carbono. Es preferente un resto cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono. Se pueden mencionar como ejemplo y preferentemente: ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.
- 60 Un heterociclo de 4 a 7 miembros o de 4 a 6 miembros representa en el marco de la invención un heterociclo monocíclico saturado con un total de 4 a 7 o 4 a 6 átomos de anillo que contiene un átomo de nitrógeno de anillo, está unido a través de éste y puede contener un heteroátomo de anillo adicional de la serie N, O y S. Se pueden mencionar como ejemplo: azetidino, pirrolidino, pirazolidino, piperidino, piperazino, morfolino, tiomorfolino,

hexahidroazepinilo y hexahidro-1,4-diazepinilo. Es preferente un heterociclo de 4 a 6 miembros que, además del átomo de nitrógeno de anillo, puede contener un heteroátomo de anillo adicional del grupo de N y O. Son particularmente preferentes pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo y morfolinilo.

5 Heteroarilo de 5 a 10 miembros representa en el marco de la invención un heterociclo aromático mono- o eventualmente bicíclico (compuesto heteroaromático) de un total de 5 a 10 átomos de anillo, que contiene hasta tres heteroátomos de anillo de la serie N, O y/o S y que está unido a través de un átomo de carbono de anillo o eventualmente a través de un átomo de nitrógeno de anillo. Se pueden mencionar como ejemplo: furilo, pirrolilo, tienilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, triazinilo, benzofuranilo, benzotienilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, indolilo, indazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, naftiridinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo, pirazolo[3,4-b]piridinilo. Son preferentes restos heteroarílicos mono- o eventualmente bicíclicos de 5 a 10 miembros con hasta dos heteroátomos del grupo de N, O y/o S. Son particularmente preferentes restos heteroarilo monocíclicos de 5 ó 6 miembros con hasta dos heteroátomos del grupo de N, O y/o S como, por ejemplo, furilo, tienilo, tiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, imidazolilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo.

15 Halógeno incluye en el marco de la invención flúor, cloro, bromo y yodo. Son preferentes flúor o cloro.

Si los restos en los compuestos según la invención están sustituidos, los restos pueden estar sustituidos, a menos que es especifique otra cosa, una o varias veces. En el marco de la presente invención, es válido que para todos los restos que aparecen varias veces su significado es independiente entre sí. Es preferente una sustitución con uno, dos o tres sustituyentes iguales o distintos. Es preferente muy especialmente la sustitución con un sustituyente.

20 Son preferentes en el marco de la presente invención compuestos de fórmula (I) en la que

A representa N o C-R⁴, en el que

R⁴ significa hidrógeno o alquilo (C₁-C₄),

R¹ representa alquilo (C₁-C₆), que puede estar sustituido con hidroxilo, alcoxi (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₇) o fenilo, o representa cicloalquilo (C₃-C₇),

25 en los que los restos cicloalquilo citados pueden estar sustituidos a su vez hasta dos veces, de forma igual o distinta, con alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), hidroxilo, amino y/o oxo

y

el resto fenilo puede estar sustituido hasta tres veces, de forma igual o distinta, con halógeno, ciano, nitro, alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), trifluorometilo y/o trifluorometoxi,

30 R² representa fenilo, naftilo, tienilo, benzotienilo, furilo o benzofurilo, que pueden estar sustituidos respectivamente hasta tres veces, de forma igual o distinta, con halógeno, ciano, nitro, alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), trifluorometilo, trifluorometoxi y/o fenilo,

en los que el resto fenilo citado en último lugar puede estar sustituido a su vez hasta dos veces, de forma igual o distinta, con halógeno, ciano, nitro, alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), trifluorometilo y/o trifluorometoxi,

35 L¹ representa un grupo de fórmula -(CR^{5A}R^{5B})_m-, en la que

m significa el número 1, 2 ó 3

y

R^{5A} y R^{5B} significan independientemente entre sí hidrógeno o alquilo (C₁-C₄)

o

40 dos restos R^{5A} y R^{5B} unidos al mismo átomo de carbono están unidos entre sí y forman conjuntamente un puente -(CH₂)_n-, en el que

n significa el número 2, 3, 4 ó 5,

o en el caso en que m represente el número 2 ó 3,

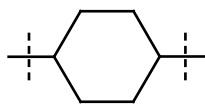
45 dos restos R^{5A} y/o R^{5B} unidos a átomos de carbono adyacentes (1,2- o 2,3-) o no adyacentes (1,3-) están unidos entre sí y forman conjuntamente un puente -(CH₂)_p-, en el que

p significa el número 1, 2, 3 ó 4,

en el que en el caso de que el grupo -CR^{5A}R^{5B}- aparezca varias veces, los significados individuales de R^{5A} y R^{5B} pueden ser respectivamente iguales o diferentes,

o

50 L¹ representa un grupo de fórmula



L^2 representa un grupo de fórmulas $*-CR^{6A}R^{6B}-(CR^{7A}R^{7B})_q-$ o $*-CR^{6A}R^{6B}-CR^{7A}R^{7B}-O-$, en las que

* significa el sitio de unión con el átomo de N del agrupamiento amida,

q significa el número 0, 1 ó 2,

5 R^{6A} significa hidrógeno o alquilo (C_1-C_4),

R^{6B} significa hidrógeno, alquilo (C_1-C_4), trifluorometilo, cicloalquilo (C_3-C_6) o fenilo, que puede estar sustituido hasta dos veces, de forma igual o distinta, con halógeno, alquilo (C_1-C_4) y/o trifluorometilo

o

R^{6A} y R^{6B} están unidos entre sí y forman conjuntamente un puente $-(CH_2)_r-$, en el que

10 r significa el número 2, 3, 4, ó 5,

y

R^{7A} y R^{7B} significan independientemente entre sí hidrógeno o alquilo (C_1-C_4),

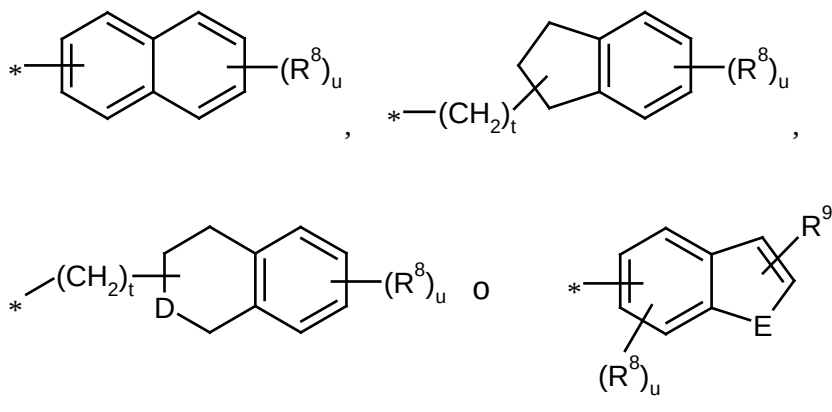
en el que en el caso de que el grupo $-CR^{7A}R^{7B}-$ aparezca varias veces, los significados individuales de R^{7A} y R^{7B} pueden ser respectivamente iguales o distintos,

15 R^3 representa fenilo, naftilo o heteroarilo de 5 ó 10 miembros con hasta tres heteroátomos de la serie N, O y/o S, que pueden estar sustituidos respectivamente hasta tres veces, de forma igual o distinta, con halógeno, ciano, nitro, alquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4), trifluorometilo, trifluorometoxi, dialquil (C_1-C_4)-amino y/o fenilo,

en los que el resto fenilo citado por último puede estar sustituido hasta dos veces, de forma igual o distinta, con halógeno, ciano, nitro, alquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4), trifluorometilo y/o trifluorometoxi,

20 o el agrupamiento

L^2-R^3 forma conjuntamente un grupo de fórmulas



en las que

* significa el punto de unión con el átomo de N del agrupamiento amida,

25 D significa CH_2 u O,

E significa NH, N- CH_3 , O o S,

t significa el número 0 ó 1,

R^8 significa un sustituyente seleccionado del grupo de halógeno, ciano, nitro, alquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4), trifluorometilo y trifluorometoxi,

30 u significa el número 0, 1 ó 2,

en las que en el caso de que el sustituyente R^8 aparezca varias veces, sus significados pueden ser iguales o distintos,

y

R⁹ significa hidrógeno o alquilo (C₁-C₄),

así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

Son igualmente preferentes en el marco de la presente invención los compuestos de fórmula (I) en la que

5 A representa N o C-R⁴, en la que

R⁴ significa hidrógeno o alquilo (C₁-C₄),

R¹ representa alquilo (C₁-C₆) que puede estar sustituido de una a tres veces, de forma igual o distinta, con restos seleccionados de la serie flúor, cloro, ciano, oxo, trifluorometilo, cicloalquilo (C₃-C₆), fenilo, -OR¹⁰, -NR¹¹R¹², -C(=O)-OR¹³ y -C(=O)-NR¹⁴R¹⁵, en los que

10 (i) el cicloalquilo (C₃-C₆) puede estar sustituido hasta dos veces, de forma igual o distinta, con alquilo (C₁-C₄), oxo, hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄) y/o amino,

(ii) el fenilo puede estar sustituido hasta tres veces, de forma igual o distinta, con restos seleccionados de la serie flúor, cloro, ciano, alquilo (C₁-C₄), trifluorometilo, hidroxilo, hidroximetilo, alcoxi (C₁-C₄), trifluorometoxi, alcoxi (C₁-C₄)-metilo, hidroxicarbonilo, alcoxi (C₁-C₄)-carbonilo, monoalquil (C₁-C₄)-aminocarbonilo y dialquil (C₁-C₄)-aminocarbonilo,

15 (iii) R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴ y R¹⁵ significan independientemente entre sí en cada aparición individual hidrógeno, alquilo (C₁-C₄) o cicloalquilo (C₃-C₆), en los que

el alquilo (C₁-C₄) puede estar sustituido a su vez hasta dos veces, de forma igual o distinta, con amino, hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄), hidroxicarbonilo y/o alcoxi (C₁-C₄)-carbonilo

20 y

el cicloalquilo (C₃-C₆) puede estar sustituido a su vez hasta dos veces, de forma igual o distinta, con alquilo (C₁-C₄), oxo, hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄) y/o amino,

y/o

25 (iv) R¹¹ y R¹², así como R¹⁴ y R¹⁵, forman respectivamente por parejas, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterociclo de 4 a 6 miembros que puede contener un heteroátomo adicional del grupo de N y O y estar sustituido hasta dos veces, de forma igual o distinta, con alquilo (C₁-C₄), oxo, hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄) y/o amino,

o

30 R¹ representa alqueno (C₂-C₆) que puede estar sustituido con hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄), hidroxicarbonilo o alcoxi (C₁-C₄)-carbonilo,

o

representa cicloalquilo (C₃-C₆) que puede estar sustituido hasta dos veces, de forma igual o distinta, con alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), hidroxilo, amino y/o oxo,

35 R² representa fenilo o tienilo que pueden estar sustituidos de una a tres veces, de forma igual o distinta, con restos seleccionados de la serie flúor, cloro, ciano, alquilo (C₁-C₄), trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄), trifluorometoxi y fenilo,

en los que el resto fenilo citado en último lugar puede estar sustituido por su parte hasta dos veces, de forma igual o distinta, con restos seleccionados de la serie flúor, cloro, ciano, alquilo (C₁-C₄), trifluorometilo, alcoxi (C₁-C₄) y trifluorometoxi,

40 L¹ representa un grupo de fórmula -CR^{5A}R^{5B}-, en la que

R^{5A} y R^{5B} significan independientemente entre sí hidrógeno o alquilo (C₁-C₄),

L² representa un grupo de fórmula *-CR^{6A}R^{6B}-(CR^{7A}R^{7B})_q-, en la que

* significa el sitio de unión con el átomo de N del agrupamiento amida,

q significa el número 0 ó 1,

45 R^{6A} significa hidrógeno o alquilo (C₁-C₄),

R^{6B} significa hidrógeno, alquilo (C₁-C₄), trifluorometilo, cicloalquilo (C₃-C₆) o fenilo que puede estar sustituido hasta dos veces, de forma igual o distinta, con flúor, cloro, alquilo (C₁-C₄) y/o trifluorometilo, o significa un resto de fórmulas -C(=O)-OR¹⁶ o -C(=O)-NR¹⁷R¹⁸, en las que

R¹⁶, R¹⁷ y R¹⁸ representan independientemente entre sí hidrógeno, alquilo (C₁-C₄) o cicloalquilo (C₃-C₆)

o

R^{17} y R^{18} , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclo de 4 a 6 miembros que puede contener un heteroátomo adicional de la serie N y O y estar sustituido hasta dos veces, de forma igual o distinta, con alquilo (C_1-C_4), hidroxilo y/o alcoxi (C_1-C_4),

5 o

R^{6A} y R^{6B} están unidos entre sí y forman conjuntamente un puente $-(CH_2)_r-$, en el que

r significa el número 2, 3, 4, ó 5

y un grupo CH_2- del puente puede estar intercambiado por $-O-$,

R^{7A} significa hidrógeno, flúor o alquilo (C_1-C_4),

10 R^{7B} significa hidrógeno, flúor, alquilo (C_1-C_4), hidroxialquilo (C_1-C_4) o un resto de fórmulas $-OR^{20}$, $-NR^{21}R^{22}$, $-C(=O)-OR^{23}$ o $-C(=O)-NR^{24}R^{25}$, en las que

R^{20} , R^{21} , R^{22} , R^{23} , R^{24} y R^{25} representan independientemente entre sí hidrógeno, alquilo (C_1-C_4) o cicloalquilo (C_3-C_6)

o

15 R^{21} y R^{22} , así como R^{24} y R^{25} , forman respectivamente por parejas, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterociclo de 4 a 6 miembros que puede contener un heteroátomo adicional de la serie N y O y estar sustituido hasta dos veces, de forma igual o distinta, con alquilo (C_1-C_4), hidroxilo y/o alcoxi (C_1-C_4),

o

20 R^{7A} y R^{7B} forman conjuntamente un grupo oxo

o

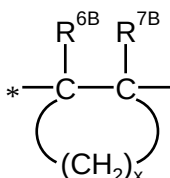
R^{7A} y R^{7B} están unidos entre sí y forman conjuntamente un puente $-(CH_2)_s-$, en el que

s significa el número 2, 3, 4 ó 5

y un grupo CH_2 del puente puede estar intercambiado por $-O-$,

25 o

L^2 representa un grupo de fórmula



en la que

* significa el sitio de unión con el átomo de N del agrupamiento amida,

30 x significa el número 1, 2, 3 ó 4,

pudiendo estar un grupo CH_2 del anillo puede estar intercambiado por $-O-$,

y

R^{6B} y R^{7B} tienen respectivamente los significados dados anteriormente,

y

35 R^3 representa fenilo, naftilo o heteroarilo de 5 a 10 miembros con hasta dos heteroátomos de la serie N, O y/o S, que pueden estar sustituidos respectivamente de una a tres veces, de forma igual o distinta, con restos seleccionados de la serie flúor, cloro, ciano, alquilo (C_1-C_4), trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi (C_1-C_4), trifluorometoxi, alquil (C_1-C_4)-tio, alquil (C_1-C_4)-sulfonilo, dialquil (C_1-C_4)-amino y fenilo,

40 en los que el resto fenilo citado en último lugar puede estar sustituido a su vez hasta dos veces, de forma igual o distinta, con flúor, cloro, ciano, alquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4), trifluorometilo y/o trifluorometoxi,

así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

Son particularmente preferentes en el marco de la presente invención compuestos de fórmula (I) en la que

A representa N o C-R⁴, en la que

R⁴ significa hidrógeno o alquilo (C₁-C₄),

5 R¹ representa alquilo (C₁-C₆) que puede estar sustituido con hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₆) o fenilo, o representa cicloalquilo (C₃-C₆),

en los que los restos cicloalquilo citados pueden estar sustituidos a su vez hasta dos veces, de forma igual o distinta, con alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), hidroxilo y/o amino

y

10 el resto fenilo hasta dos veces, de forma igual o distinta, con halógeno, ciano, nitro, alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), trifluorometilo y/o trifluorometoxi,

R² representa fenilo, naftilo, tienilo o benzotienilo que pueden estar sustituidos respectivamente hasta tres veces, de forma igual o distinta, con halógeno, ciano, nitro, alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), trifluorometilo, trifluorometoxi y/o fenilo,

15 en los que el resto fenilo citado en último lugar puede estar sustituido a su vez hasta dos veces, de forma igual o distinta, con halógeno, ciano, nitro, alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), trifluorometilo y/o trifluorometoxi,

L¹ representa un grupo de fórmula -(CR^{5A}R^{5B})_m-, en la que

m significa el número 1, 2 ó 3

y

R^{5A} y R^{5B} significan independientemente entre sí hidrógeno o metilo

20 o

dos restos R^{5A} y R^{5B} unidos al mismo átomo de carbono están unidos entre sí y forman conjuntamente un puente -(CH₂)_n-, en el que

n significa el número 2, 3, 4 ó 5,

o en el caso de que m represente el número 2 ó 3,

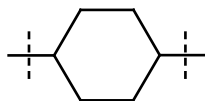
25 dos restos R^{5A} y/o R^{5B} unidos a átomos de carbono adyacentes (1,2- o 2,3-) o no adyacentes (1,3-) están unidos entre sí y forman conjuntamente un puente -(CH₂)_p-, en el que

p significa el número 1, 2, 3 ó 4,

en el que en el caso de que el grupo -CR^{5A}R^{5B}- aparezca varias veces, los significados individuales de R^{5A} y R^{5B} pueden ser respectivamente iguales o distintos,

30 o

L¹ representa un grupo de fórmula



L² representa un grupo de fórmula *-CR^{6A}R^{6B}-(CH₂)_q-, en la que

* significa el sitio de unión con el átomo de N del agrupamiento amida,

35 q significa el número 0 ó 1,

R^{6A} significa hidrógeno o metilo,

R^{6B} significa hidrógeno, alquilo (C₁-C₄), trifluorometilo o cicloalquilo (C₃-C₆)

o

R^{6A} y R^{6B} están unidos entre sí y forman conjuntamente un puente -(CH₂)_r-, en el que

40 r significa el número 2, 3, 4 ó 5,

y

R³ representa fenilo, naftilo o heteroarilo de 5 a 10 miembros con hasta dos heteroátomos de la serie N, O y/o S que

pueden estar sustituidos respectivamente hasta tres veces, de forma igual o distinta, con halógeno, ciano, nitro, alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), trifluorometilo, trifluorometoxi y/o fenilo,

en los que el resto fenilo citado en último lugar puede estar sustituido a su vez hasta dos veces, de forma igual o distinta, con halógeno, ciano, nitro, alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), trifluorometilo y/o trifluorometoxi,

5 así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

Son igualmente particularmente preferentes en el marco de la presente invención compuestos de fórmula (I) en la que

A representa N o C-R⁴, en el que

R⁴ significa hidrógeno o metilo,

10 R¹ representa alquilo (C₁-C₆) que puede estar sustituido de una a dos veces, de forma igual o distinta, con restos seleccionados de la serie flúor, oxo, trifluorometilo, cicloalquilo (C₃-C₆), fenilo, -OR¹⁰, -C(=O)-OR¹³ y -C(=O)-NR¹⁴R¹⁵, en los que

(i) el cicloalquilo (C₃-C₆) puede estar sustituido hasta dos veces, de forma igual o distinta, con alquilo (C₁-C₄), hidroxilo y/o alcoxi (C₁-C₄),

15 (ii) el fenilo puede estar sustituido hasta dos veces, de forma igual o distinta, con restos seleccionados de la serie flúor, cloro, ciano, alquilo (C₁-C₄), trifluorometilo, hidroximetilo, alcoxi (C₁-C₄), hidroxicarbonilo, alcoxi (C₁-C₄)-carbonilo, aminocarbonilo, monoalquil (C₁-C₄)-aminocarbonilo y dialquil (C₁-C₄)-aminocarbonilo,

y

20 (iii) R¹⁰, R¹³, R¹⁴ y R¹⁵ significan independientemente entre sí en cada aparición individual hidrógeno, alquilo (C₁-C₄) o cicloalquilo (C₃-C₆), en los que

el alquilo (C₁-C₄) puede estar sustituido a su vez hasta dos veces, de forma igual o distinta, con hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄), hidroxicarbonilo y/o alcoxi (C₁-C₄)-carbonilo

y

25 el cicloalquilo (C₃-C₆) puede estar sustituido a su vez hasta dos veces, de forma igual o distinta, con alquilo (C₁-C₄), hidroxilo y/o alcoxi (C₁-C₄),

o

R¹ representa alqueno (C₂-C₆) que puede estar sustituido con hidroxicarbonilo o alcoxi (C₁-C₄)-carbonilo,

o

30 representa cicloalquilo (C₃-C₆) que puede estar sustituido hasta dos veces, de forma igual o distinta, con alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄) y/o hidroxilo,

R² representa fenilo o tienilo que pueden estar sustituidos hasta dos veces, de forma igual o distinta, con restos seleccionados de la serie flúor, cloro, alquilo (C₁-C₄), trifluorometilo, alcoxi (C₁-C₄) y trifluorometoxi,

L¹ representa un grupo de fórmula -CR^{5A}R^{5B}-, en la que

R^{5A} y R^{5B} significan independientemente entre sí hidrógeno o metilo,

35 L² representa un grupo de fórmula *-CR^{6A}R^{6B}-(CR^{7A}R^{7B})_q-, en la que

* significa el sitio de unión con el átomo de N del agrupamiento amida,

q significa el número 0 ó 1,

R^{6A} significa hidrógeno o metilo,

R^{6B} significa hidrógeno, metilo, trifluorometilo o un resto de fórmula -C(=O)-OR¹⁶ o -C(=O)-NR¹⁷R¹⁸, en la que

40 R¹⁶, R¹⁷ y R¹⁸ representan independientemente entre sí hidrógeno, alquilo (C₁-C₄) o cicloalquilo (C₃-C₆)

o

R¹⁷ y R¹⁸, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclo de 4 a 6 miembros que puede contener un átomo de O como heteroátomo adicional,

o

45 R^{6A} y R^{6B} están unidos entre sí y forman conjuntamente un puente -(CH₂)_r-, en el que

r significa el número 2, 3, 4 ó 5

y un grupo CH₂ del puente puede estar intercambiado por -O-,

R^{7A} significa hidrógeno, flúor o metilo,

R^{7B} significa hidrógeno, flúor, metilo o un resto de fórmulas -C(=O)-OR²³ o -C(=O)-NR²⁴R²⁵, en las que

R²³, R²⁴ y R²⁵ representan independientemente entre sí hidrógeno, alquilo (C₁-C₄) o cicloalquilo (C₃-C₆)

5 o

R²⁴ y R²⁵, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclo de 4 a 6 miembros que puede contener un átomo de O como heteroátomo adicional,

o

R^{7A} y R^{7B} forman conjuntamente un grupo oxo

10 o

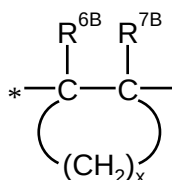
R^{7A} y R^{7B} están unidos entre sí y forman conjuntamente un puente -(CH₂)_s-, en el que

s significa el número 2, 3, 4 ó 5

y un grupo CH₂ del puente puede estar intercambiado por -O-,

o

15 L² representa un grupo de fórmula



en la que

* significa el sitio de unión con el átomo de N del agrupamiento amida,

x significa el número 1, 2, 3 ó 4,

20 en la que un grupo CH₂ del anillo puede estar intercambiado por -O-,

y

R^{6B} y R^{7B} tienen respectivamente los significados indicados anteriormente,

y

25 R³ representa fenilo, naftilo, piridilo, quinolinilo o isoquinolinilo que pueden estar sustituidos respectivamente de una a dos veces, de forma igual o distinta, con restos seleccionados de la serie flúor, cloro, ciano, alquilo (C₁-C₄), trifluorometilo, alcoxi (C₁-C₄), trifluorometoxi, alquil (C₁-C₄)-tio y fenilo,

en los que el resto fenilo citado por último puede estar sustituido a su vez hasta dos veces, de forma igual o distinta, con flúor, cloro, ciano, alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), trifluorometilo y/o trifluorometoxi,

así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

30 Son especialmente preferentes en el marco de la presente invención los compuestos de fórmula (I), en la que

A representa N o CH,

R¹ representa alquilo (C₁-C₆) que puede estar sustituido de una a dos veces, de forma igual o distinta, con restos seleccionados de la serie flúor, oxo, hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄), trifluorometilo, cicloalquilo (C₃-C₆) y fenilo,

35 en el que el fenilo puede estar sustituido a su vez hasta dos veces, de forma igual o distinta, con restos seleccionados de la serie flúor, cloro, ciano, alquilo (C₁-C₄), trifluorometilo, hidroximetilo, alcoxi (C₁-C₄), trifluorometoxi, hidroxicarbonilo, aminocarbonilo y dialquil (C₁-C₄)-aminocarbonilo,

o

R¹ representa alqueno (C₂-C₄) o cicloalquilo (C₃-C₆),

R² representa fenilo o tienilo que pueden estar sustituidos de una a dos veces, de forma igual o distinta, con restos

seleccionados de la serie flúor, cloro, bromo, alquilo (C₁-C₄) y alcoxi (C₁-C₄),

L¹ representa -CH₂-, -CH(CH₃)- o -CH₂CH₂-,

L² representa un grupo de fórmula $*-CR^{6A}R^{6B}-(CR^{7A}R^{7B})_q-$, en la que

* significa el sitio de unión con el átomo de N del agrupamiento amida,

5 q significa el número 0 ó 1,

R^{6A} significa hidrógeno o metilo,

R^{6B} significa hidrógeno, metilo, trifluorometilo o un resto de fórmula -C(=O)-NR¹⁷R¹⁸, en la que

R¹⁷ y R¹⁸ representan independientemente entre sí hidrógeno, alquilo (C₁-C₄) o cicloalquilo (C₃-C₆)

o

10 R¹⁷ y R¹⁸, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclo de 4 a 6 miembros que puede contener un átomo de O como heteroátomo adicional,

o

R^{6A} y R^{6B} están unidos entre sí y forman conjuntamente un puente -(CH₂)_r-, en el que r significa el número 2, 3, 4 ó 5

15 y un grupo CH₂ del puente puede estar intercambiado por -O-,

R^{7A} significa hidrógeno, flúor o metilo,

R^{7B} significa hidrógeno, flúor, metilo o un resto de fórmulas -C(=O)-OR²³ o -C(=O)-NR²⁴R²⁵, en las que

R²³, R²⁴ y R²⁵ representan independientemente entre sí hidrógeno o alquilo (C₁-C₄)

o

20 R²⁴ y R²⁵, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclo de 4 a 6 miembros que puede contener un átomo de O como heteroátomo adicional,

o

R^{7A} y R^{7B} forman conjuntamente un grupo oxo

o

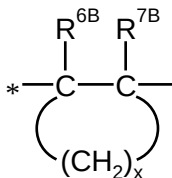
25 R^{7A} y R^{7B} están unidos entre sí y forman conjuntamente un puente -(CH₂)_s-, en el que

s significa el número 2, 3, 4 ó 5

y un grupo CH₂ del puente puede estar intercambiado por -O-,

o

L² representa un grupo de fórmula



30

en la que

* significa el sitio de unión con el átomo de N del agrupamiento amida,

x significa el número 1, 2, 3 ó 4

y

35 R^{6B} y R^{7B} tienen los significados dados anteriormente,

y

R³ representa fenilo o piridilo que pueden estar sustituidos una a dos veces, de forma igual o distinta, con restos seleccionados de la serie flúor, cloro, alquilo (C₁-C₄), trifluorometilo, alcoxi (C₁-C₄) y trifluorometoxi, o naftilo,

así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

Son muy particularmente preferentes en el marco de la presente invención los compuestos de fórmula (I) en la que

A representa N o CH,

5 R^1 representa alquilo (C1-C6) que puede estar sustituido de una a dos veces, de forma igual o distinta, con restos seleccionados de la serie flúor, oxo, hidroxilo, metoxi, etoxi, trifluorometilo, ciclopropilo y fenilo,

en los que el fenilo puede estar sustituido a su vez hasta dos veces, de forma igual o distinta, con restos seleccionados de la serie flúor, cloro, ciano, metilo, hidroximetilo, metoxi, hidroxicarbonilo, aminocarbonilo y dimetilaminocarbonilo,

o

10 R^1 representa vinilo, alilo o ciclopropilo,

R^2 representa fenilo o tienilo que pueden estar sustituidos de una a dos veces, de forma igual o distinta, con restos seleccionados de la serie flúor, cloro, metilo y metoxi,

L^1 representa $-CH_2-$,

L^2 representa un grupo de fórmula $*-CR^{6A}R^{6B}-(CR^{7A}R^{7B})_q-$, en la que

15 * significa el sitio de unión con el átomo de N del agrupamiento amida,

q significa el número 0 ó 1,

R^{6A} significa hidrógeno o metilo,

R^{6B} significa hidrógeno, metilo, trifluorometilo o un resto de fórmula $-C(=O)-NR^{17}R^{18}$, en la que

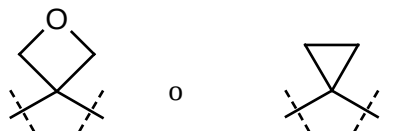
R^{17} y R^{18} representan independientemente entre sí hidrógeno, metilo, etilo o ciclopropilo

20 o

R^{17} y R^{18} , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de azetidina, pirrolidina, piperidina o morfolina,

o

25 R^{6A} y R^{6B} están unidos entre sí y forman, junto con el átomo de carbono al que están unidos, un grupo de fórmula



R^{7A} significa hidrógeno, flúor o metilo,

R^{7B} significa hidrógeno, flúor, metilo o un resto de fórmulas $-C(=O)-OR^{23}$ o $-C(=O)-NR^{24}R^{25}$, en las que

R^{23} , R^{24} y R^{25} representan independientemente entre sí hidrógeno, metilo o etilo

30 o

R^{24} y R^{25} , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de azetidina, pirrolidina, piperidina o morfolina,

o

R^{7A} y R^{7B} forman conjuntamente un grupo oxo

35 o

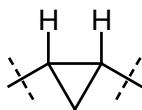
R^{7A} y R^{7B} están unidos entre sí y forman conjuntamente un puente $-(CH_2)_s-$, en el que

s significa el número 2, 3, 4 ó 5

y un grupo CH_2 del puente puede estar intercambiado por $-O-$,

o

40 L^2 representa un grupo de fórmula



y

R^3 representa fenilo que puede estar sustituido de una o dos veces, de forma igual o distinta, con flúor, cloro, trifluorometilo y/o trifluorometoxi, o 1-naftilo,

5 así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

Son muy particularmente preferentes en el marco de la presente invención compuestos de fórmula (I) en la que

A representa N o CH,

R^1 representa alquilo (C_1-C_4), 2-metoxietilo, ciclopropilo, ciclohexilmetilo, bencilo o 1-feniletilo,

10 en los que el anillo fenilo en los restos bencilo y 1-feniletilo citados puede estar sustituido con flúor, cloro, metilo, trifluorometilo, metoxi o trifluorometoxi,

R^2 representa fenilo o tienilo que están respectivamente sustituidos de una o dos veces, de forma igual o distinta, con flúor, cloro, bromo, metilo y/o metoxi,

L^1 representa $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$ o $-CH(CH_3)-$,

L^2 representa $-CH_2-$, $-CH(CH_3)-$ o $-C(CH_3)_2-$

15 y

R^3 representa fenilo que está sustituido una o dos veces, de forma igual o distinta, con flúor, cloro, trifluorometilo y/o trifluorometoxi, o 1-naftilo,

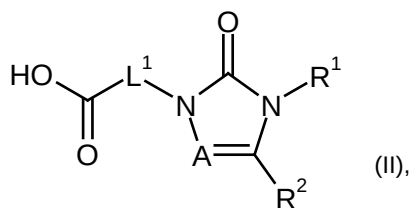
así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

20 Las definiciones de restos dadas individualmente en las respectivas combinaciones o combinaciones preferentes de restos se sustituyen discrecionalmente, independientemente de las combinaciones de restos respectivas dadas, también por definiciones de restos de otras combinaciones.

Son muy particularmente preferentes combinaciones de dos o más de los intervalos de preferencia citados.

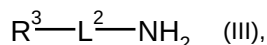
Otro objeto de la invención es un procedimiento para la preparación de compuestos según la invención de fórmula (I), caracterizado porque

25 [A] se acopla un compuesto de fórmula (II)



en la que A, L^1 , R^1 y R^2 tienen respectivamente los significados dados anteriormente,

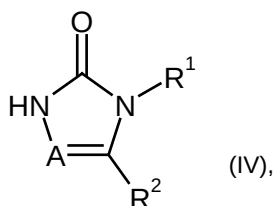
en un disolvente inerte con activación de la función ácido carboxílico con un compuesto de fórmula (III)



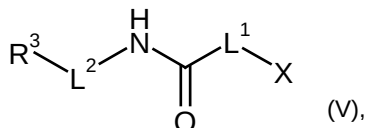
30 en la que L^2 y R^3 tienen los significados dados anteriormente,

o

[B] se hace reaccionar un compuesto de fórmula (IV)



en la que A, R¹ y R² tienen respectivamente los significados dados anteriormente,
en un disolvente inerte en presencia de una base con un compuesto de fórmula (V)



5 en la que L¹, L² y R³ tienen respectivamente los significados dados anteriormente
y

X representa un grupo saliente como, por ejemplo, halógeno, mesilato o tosilato,

y los compuestos resultantes de fórmula (I) se transforman eventualmente con los correspondientes (i) disolventes
y/o (ii) bases o ácidos en sus solvatos, sales y/o solvatos de las sales.

10 Los disolventes inertes para la etapa de procedimiento (II) + (III) → (I) son, por ejemplo, éteres como dietiléter,
dioxano, tetrahidrofurano, glicoldimetiléter o dietilenglicoldimetiléter, hidrocarburos como benceno, tolueno, xileno,
hexano, ciclohexano o fracciones de petróleo, hidrocarburos halogenados como diclorometano, triclorometano,
tetraclorometano, 1,2-dicloroetano, tricloroetileno o clorobenceno, u otros disolventes como acetona, acetato de etilo,
15 acetonitrilo, piridina, dimetilsulfóxido, *N,N*-dimetilformamida, *N,N'*-dimetilpropilénurea (DMPU) o *N*-metilpirrolidona
(NMP). Es igualmente posible usar mezclas de los disolventes citados. Son preferentes diclorometano,
tetrahidrofurano, dimetilformamida, dimetilsulfóxido o mezclas de estos disolventes.

Como agente de condensación para la formación de amida en la etapa de procedimiento (II) + (III) → (I), son
adecuados por ejemplo carbodiimidas como *N,N'*-dietil-, *N,N'*-dipropil-, *N,N'*-diisopropil-, *N,N'*-diciclohexilcarbodiimida
(DCC) o clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminoisopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (EDC), derivados de fosgeno como *N,N'*-
20 carbonildiimidazol (CDI), compuestos de 1,2-oxazolío como 3-sulfato de 2-etil-5-fenil-1,2-oxazolío o perclorato de 2-
terc-butil-5-metiloxazolío, compuestos de acilamino como 2-etoxi-1-etoxicarbonil-1,2-dihidroquinolina, o
cloroformiato de isobutilo, anhídrido del ácido propanofosfónico, éster dietílico del ácido cianofosfónico, cloruro de
bis-(2-oxo-3-oxazolidinil)fosforilo, hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi-tris(dimetilamino)fosfonio,
hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(pirrolidino)fosfonio (PyBOP), tetrafluoroborato de *O*-(benzotriazol-1-il)-
25 *N,N,N',N'*-tetrametiluronio (TBTU), hexafluorofosfato de *O*-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (HBTU),
tetrafluoroborato de 2-(2-oxo-1-(2*H*)-piridil)-1,1,3,3-tetrametiluronio (TPTU), hexafluorofosfato de *O*-(7-
azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (HATU) o tetrafluoroborato de *O*-(1*H*-6-clorobenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-
tetrametiluronio (TCTU), eventualmente en combinación con coadyuvantes adicionales como 1-hidroxibenzotriazol
(HOBt) o *N*-hidroxisuccinimida (HOSu), así como bases carbonatos alcalinos, por ejemplo, carbonato
30 o hidrogenocarbonato de sodio o potasio, o bases orgánicas como trialkilaminas, por ejemplo, trietilamina, *N*-
metilmorfolina, *N*-metilpiperidina o *N,N*-diisopropiletilamina. Es preferente usar EDC en combinación con HOBt o
TBTU en combinación con *N,N*-diisopropiletilamina.

La condensación (II) + (III) → (I) se lleva a cabo en general en un intervalo de temperatura de -20 °C a +60 °C,
preferentemente de 0 °C a +40 °C. La reacción puede realizarse a presión normal, elevada o reducida (por ejemplo
35 de 50 a 500 kPa). En general, se trabaja a presión normal.

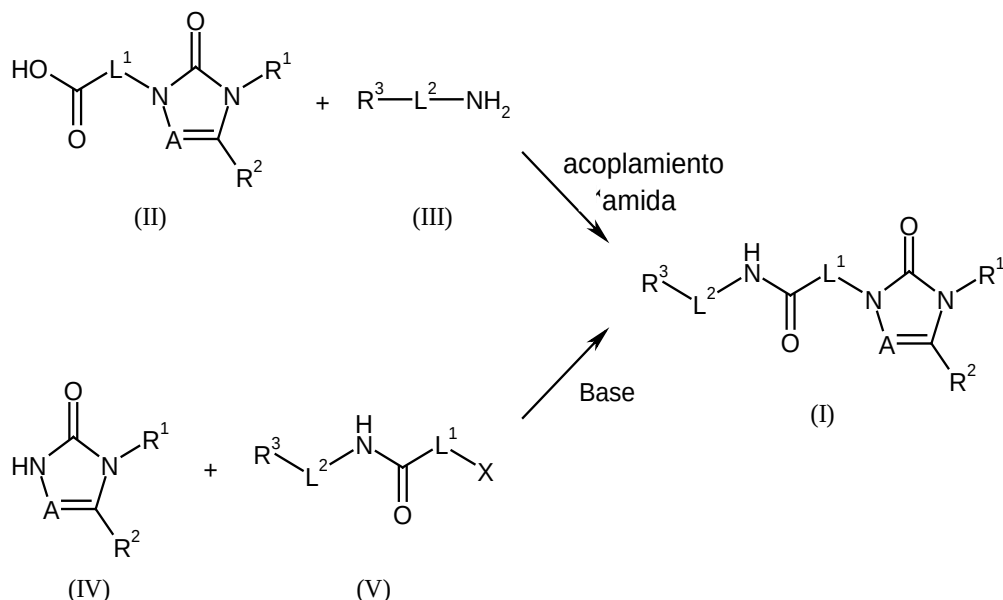
Los disolventes inertes para la etapa de procedimiento (IV) + (V) → (I) son, por ejemplo, hidrocarburos halogenados
como diclorometano, triclorometano, tetraclorometano, tricloroetileno o clorobenceno, éteres como dietiléter, dioxano,
tetrahidrofurano, glicoldimetiléter o dietilenglicoldimetiléter, hidrocarburos como benceno, tolueno, xileno, hexano,
40 ciclohexano o fracciones de petróleo, u otros disolventes como acetona, metiletilcetona, acetato de etilo, acetonitrilo,
N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, *N,N'*-dimetilpropilénurea (DMPU), *N*-metiletilpirrolidona (NMP) o piridina. Es
igualmente posible usar mezclas de los disolventes citados. Es preferente usar acetonitrilo, acetona o
dimetilformamida.

Como bases para la etapa de procedimiento (IV) + (V) → (I) son adecuadas las bases inorgánicas u orgánicas
habituales. Pertenecen a ellas preferentemente hidróxidos alcalinos como, por ejemplo, hidróxido de litio, sodio o
45 potasio, carbonatos alcalinos o alcalinotérreos como carbonato de litio, sodio, potasio, calcio o cesio, alcoholatos
alcalinos como metanolato de sodio o potasio, etanolato de sodio o potasio o *terc*-butilato de potasio, hidruros
alcalinos como hidruro de sodio o potasio, amiduros como amiduro de sodio, bis(trimetilsilil)amiduro de litio o potasio
o diisopropilamiduro de litio, o aminas orgánicas como trietilamina, *N*-metilmorfolina, *N*-metilpiperidina, *N,N*-
diisopropiletilamina, piridina, 1,5-diazabicyclo[4/0/0]non-5-eno (DBN), 1,8-diazabicyclo[5/0/0]undec-7-eno (DBU)
50 o 1,4-diazabicyclo[2/0/2]octano (DABCO®). Es preferente usar carbonato de potasio o cesio.

La base se utiliza en este sentido en una cantidad de 1 a 5 mol, preferentemente en una cantidad de 1 a 2,5 mol, referida a 1 mol de compuesto de fórmula (IV). La reacción se realiza en general en un intervalo de temperatura de 0 °C a +100 °C, preferentemente de +20 °C a +80 °C. La reacción puede llevarse a cabo a presión normal, elevada o reducida (por ejemplo de 50 a 500 kPa). En general, se trabaja a presión normal.

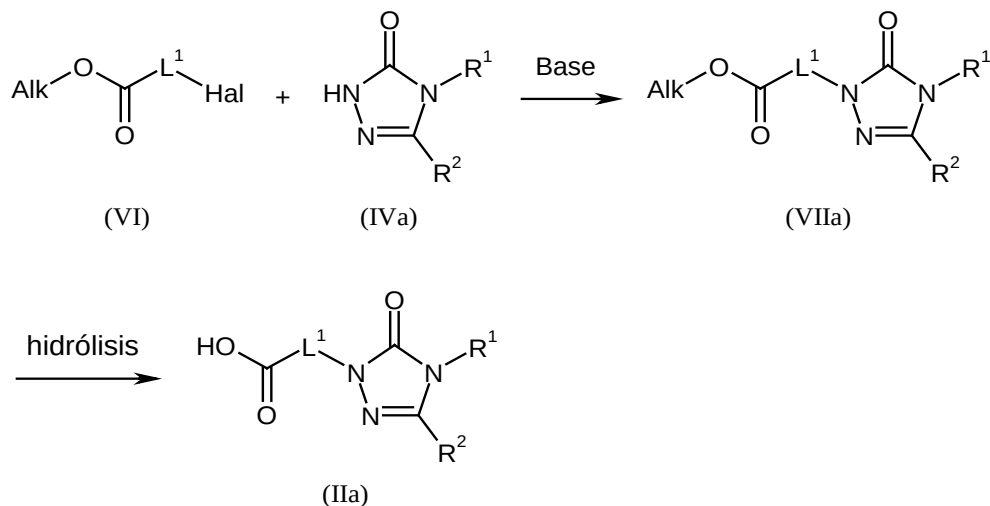
- 5 La preparación de los compuestos según la invención puede ilustrarse mediante el siguiente esquema de síntesis:

Esquema 1



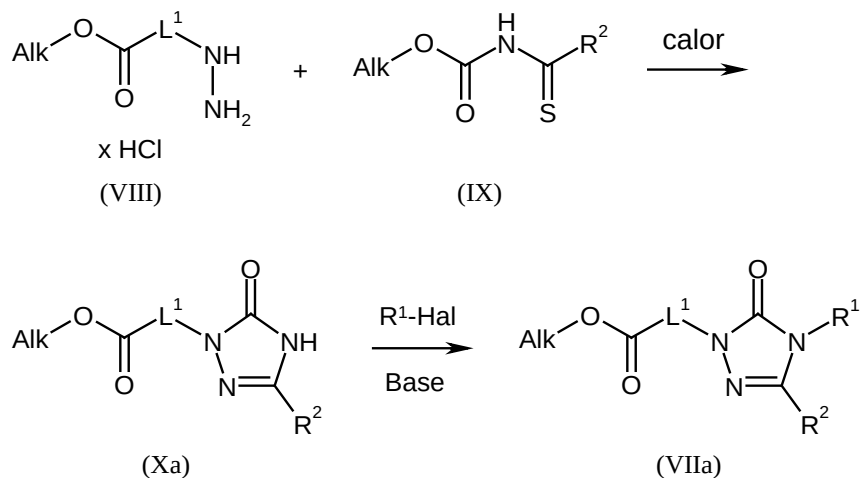
- 10 Los compuestos de fórmula (II) en la que A representa N pueden obtenerse mediante alquilación inducida por bases de 5-aril-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-onas de fórmula (IVa) hasta los compuestos N^2 -sustituídos (VIIa) y posterior hidrólisis de éster (véase el esquema 2):

Esquema 2

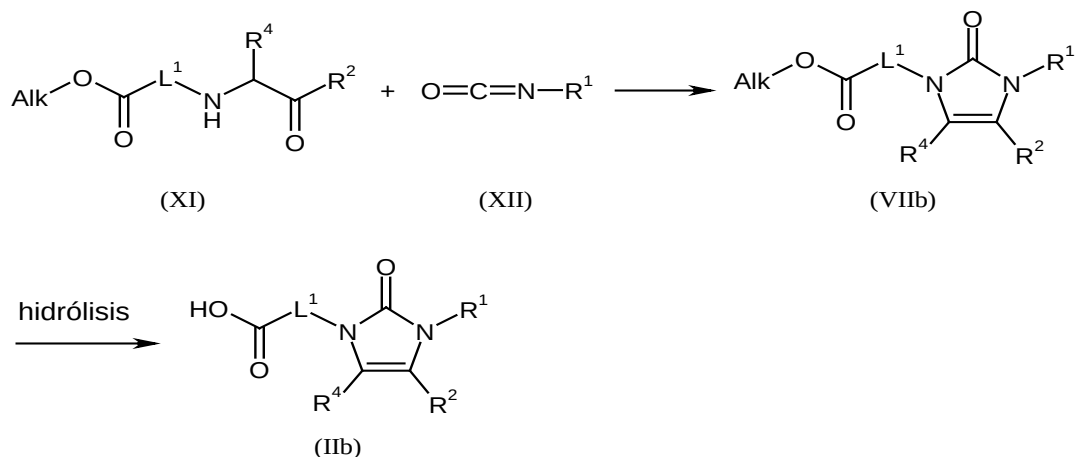
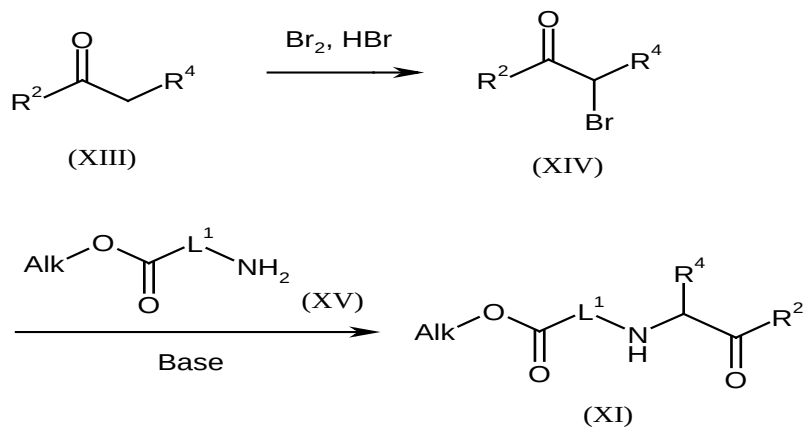


[Alk = Alquilo, Hal = Halógeno].

- 15 Los compuestos de fórmula (VIIa) pueden prepararse alternativamente también a partir de N -(alcoxycarbonil)ariltioamidas de fórmula (IX) conocidas en la bibliografía [véase, por ejemplo M. Arnschuld, W.P. Neumann, *J. Org. Chem.* 58 (25), 7022-7028 (1993); E.P. Papadopoulos, *J. Org. Chem.* 41 (6), 962-965 (1976)] mediante reacción con ésteres de hidrazino de fórmula (VIII) y posterior alquilación en N-4 de la triazolona (Xa) (esquema 3):

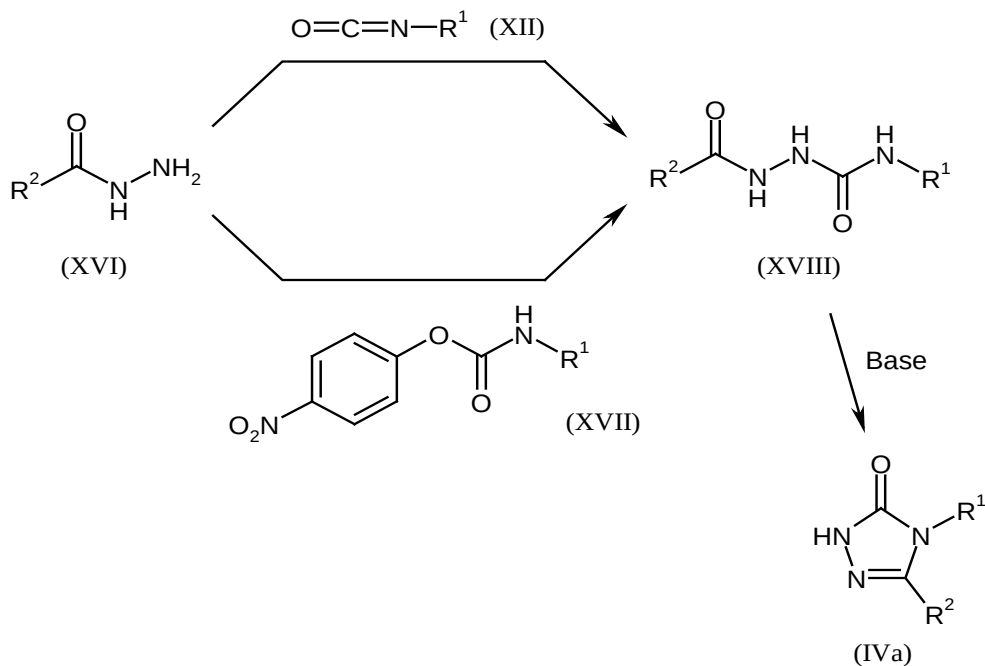
Esquema 3

5 Los compuestos de fórmula (II) en la que A representa C-R⁴ son accesibles mediante la reacción de α-aminocetonas de fórmula (XI) con isocianatos de fórmula (XII) y posterior hidrólisis de éster (esquema 4). Los compuestos de fórmula (XI) pueden sintetizarse a su vez de modo conocido en la bibliografía a partir de α-bromocetonas de fórmula (XIV) y aminoésteres de fórmula (XV) (esquema 5):

Esquema 4Esquema 5

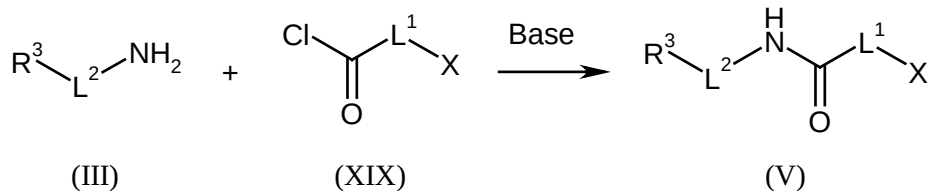
10 Los compuestos de fórmula (IV) en la que A representa N pueden prepararse a partir de hidrazidas de ácido carboxílico de fórmula (XVI) mediante reacción con isocianatos de fórmula (XII) o carbamatos de nitrofenilo de fórmula (XVII) y posterior ciclación inducida por base de las hidrazincarboxamidas intermedias (XVIII) (esquema 6):

Esquema 6



Los compuestos de fórmula (V) son accesibles, por ejemplo, mediante acilación de aminas de fórmula (III) con cloruros de ácido carboxílico de fórmula (XIX) (esquema 7):

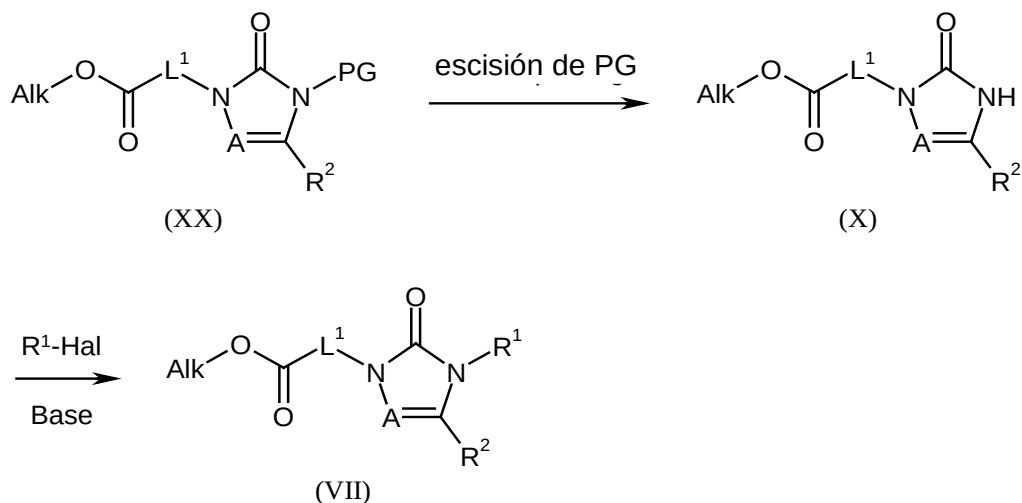
5 Esquema 7



En una variante de procedimiento especial, pueden obtenerse dado el caso también compuestos de fórmulas (VIIa) o (VIIb) usando en el procedimiento descrito en el esquema 2, 3, 4 ó 6, en lugar de R¹, en primer lugar un grupo protector temporal (PG) como, por ejemplo, alilo o 4-metoxibencilo; después de su escisión hasta compuestos de fórmula (X), pueden obtenerse compuestos de fórmula (VII) mediante la correspondiente N-alquilación (esquema 8):

10

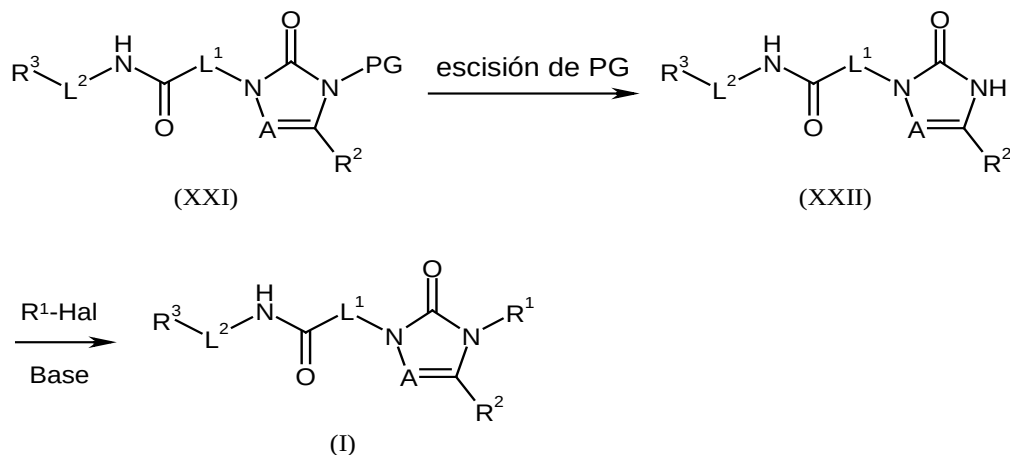
Esquema 8



[PG = grupo protector, por ejemplo, alilo o 4-metoxibencilo].

Pueden realizarse conversiones $PG \rightarrow R^1$ análogas eventualmente también después de la etapa de los compuestos de fórmulas (IIa), (IIb) o (I) (esquema 9):

Esquema 9



- 5 La introducción y escisión del grupo protector PG se realiza en este sentido según procedimientos habituales en la bibliografía [véase, por ejemplo, T.W. Greene y P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley, New York, 1999]. Así, se elimina el grupo alilo preferentemente con ayuda de ácido fórmico en presencia del catalizador tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) y una base amina como trietilamina. La escisión del grupo protector *p*-metoxibencilo se realiza preferentemente usando ácidos fuertes como, por ejemplo, ácido trifluoroacético, o por vía oxidativa, por ejemplo, mediante tratamiento con 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (DDQ) o nitrato de amonio y cerio (IV).

- 10 La N-alquilación (X) $\rightarrow$ (VII) o (XXII) $\rightarrow$ (I) siguiente se lleva a cabo análogamente a la etapa de procedimiento descrita anteriormente (IV) + (V) $\rightarrow$ (I). Como disolvente inerte, se tienen en consideración preferentemente acetona, acetonitrilo, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, tolueno, tetrahidrofurano, glicoldimetiléter o mezclas de los mismos.
- 15 Se usan como base preferentemente hidruro de sodio o carbonato de potasio o cesio. Eventualmente, estas alquilaciones pueden llevarse a cabo ventajosamente con la adición de catalizadores como, por ejemplo, bromuro de litio, yoduro de sodio, bromuro de tetra-*n*-butilamonio o cloruro de benciltriethylamonio. Las reacciones se realizan en general en un intervalo de temperatura de 0 °C a +150 °C, preferentemente de +20 °C a +80 °C.

- 20 Los compuestos de fórmulas (III), (VI), (VIII), (IX), (XII), (XIII), (XV), (XVI), (XVII) y (XIX) están disponibles comercialmente de forma diversa, son conocidos en la bibliografía o pueden obtenerse según procedimientos conocidos generales.

Los compuestos según la invención poseen propiedades farmacológicas valiosas y pueden usarse para la prevención y/o el tratamiento de distintas enfermedades y estados patológicos en seres humanos y animales.

- 25 En el caso de los compuestos según la invención se trata de antagonistas potentes selectivos del receptor V1a, selectivos de V2 y particularmente duales de V1a/V2 que inhiben la actividad de la vasopresina *in vitro* e *in vivo*. Además, los compuestos según la invención actúan también como antagonistas en el receptor de oxitocina relacionado.

- 30 Los compuestos según la invención son particularmente adecuados para la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades cardiovasculares. En este contexto, se pueden mencionar como indicaciones diana por ejemplo y preferentemente: insuficiencia cardíaca aguda y crónica, hipertensión arterial, enfermedad cardíaca coronaria, angina de pecho estable e inestable, isquemia de miocardio, infarto de miocardio, shock, arteriosclerosis, arritmias auricular y ventricular, ataques transitorios e isquémicos, apoplejía, enfermedades cardiovasculares inflamatorias, enfermedades vasculares periféricas y cardíacas, alteraciones de la circulación periférica, hipertensión pulmonar arterial, espasmos de arterias coronarias y arterias periféricas, trombosis, enfermedades tromboembólicas, formación de edema como, por ejemplo, edema pulmonar, edema cerebral, edema renal o edema causado por insuficiencia cardíaca, así como reestenosis como después de terapias de trombólisis, angioplastias percutáneas transluminales (PTA), angioplastias coronarias transluminales (PTCA), transplantes de corazón y operaciones de derivación.

- 40 En el sentido de la presente invención, el término insuficiencia cardíaca comprende también formas patológicas más específicas o relacionadas como insuficiencia cardíaca derecha, insuficiencia cardíaca izquierda, insuficiencia global, cardiomiopatía isquémica, cardiomiopatía dilatativa, defectos cardíacos congénitos, defectos de válvula cardíaca, insuficiencia cardíaca en defectos de válvula cardíaca, estenosis de válvula mitral, insuficiencia de válvula mitral, estenosis de válvula aórtica, insuficiencia de válvula aórtica, estenosis de válvula tricúspide, insuficiencia de válvula tricúspide, estenosis de válvula pulmonar, insuficiencia de válvula pulmonar, defectos de válvula cardíaca combinados, inflamación de miocardio (miocarditis), miocarditis crónica, miocarditis aguda, miocarditis vírica, insuficiencia cardíaca diabética, cardiomiopatía tóxica por alcohol, tesaurosismos cardíacas, insuficiencia cardíaca diastólica, así como insuficiencia cardíaca sistólica.

Además, los compuestos según la invención son adecuados para su uso como diurético para el tratamiento de

edemas y en alteraciones electrolíticas, particularmente en hiponatremia hipervolémica y euvolémica.

Los compuestos según la invención son además adecuados para la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedad renal poliquística (PCKD) y del síndrome de secreción inadecuada de ADH (SIADH).

- 5 Además, los compuestos según la invención pueden usarse para la profilaxis y/o el tratamiento de cirrosis hepática, de ascitis, de diabetes mellitus y secuelas diabéticas como, por ejemplo, neuropatía y nefropatía, de fallo renal agudo y crónico, así como de insuficiencia renal crónica.

Además, los compuestos según la invención son adecuados para la profilaxis y/o el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central como estados de fobia y depresiones, de glaucoma, así como de cáncer, particularmente de tumores pulmonares.

- 10 Además, los compuestos según la invención pueden utilizarse para la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades inflamatorias, enfermedades asmáticas, enfermedades de las vías respiratorias obstructivas crónicas (EPOC), estados de dolor, hipertrofias prostáticas, incontinencia, inflamación de vejiga, vejiga hiperactiva, enfermedades de las cápsulas suprarrenales como, por ejemplo, feocromocitoma y apoplejía de las cápsulas suprarrenales, enfermedades del intestino como, por ejemplo, enfermedad de Crohn y diarrea, o alteraciones de la menstruación
15 como, por ejemplo, dismenorreas.

Otro objeto de la presente invención es el uso de los compuestos según la invención para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades, particularmente de las enfermedades citadas anteriormente.

- 20 Los compuestos según la invención pueden usarse solos o en caso necesario en combinación con otros principios activos. Otro objeto de la presente invención son fármacos que contienen al menos uno de los compuestos según la invención, así como uno o varios principios activos adicionales, particularmente para el tratamiento y/o la profilaxis de las enfermedades anteriormente citadas. Se pueden mencionar como principios activos de combinación adecuados para ello, por ejemplo y preferentemente:

- nitratos orgánicos y donantes de NO como, por ejemplo, nitroprusiato de sodio, nitroglicerina, mononitrato de isosorbida dinitrato de isosorbida, molsidomina o SIN-1, así como NO inhalado;
- 25 • diuréticos, particularmente diuréticos de asa, así como tiazidas y diuréticos similares a tiazida;
- compuestos activos inotrópicos positivos como, por ejemplo, glicósidos cardíacos (digoxina), agonistas beta-adrenérgicos y dopaminérgicos como isoproterenol, adrenalina, noradrenalina, dopamina y dobutamina;
- 30 • compuestos que inhiben la degradación del monofosfato de guanosina cíclico (GMPc) y/o monofosfato de adenosina cíclico (AMPc) como, por ejemplo, inhibidores de fosfodiesterasas (PDE) 1, 2, 3, 4 y/o 5, particularmente inhibidores de PDE 5 como sildenafil, vardenafil y tadalafil, así como inhibidores de PDE 3 como amrinona y milrinona;
- péptidos natriuréticos como, por ejemplo, "péptido natriurético auricular" (ANP, anaritida), "péptido natriurético de tipo B" o "péptido natriurético cerebral" (BNP, nesiritida), "péptido natriurético de tipo C" (CNP), así como urodilatina;
- 35 • sensibilizadores de calcio como, por ejemplo y preferentemente, levosimendano;
- activadores de guanilatociclasa independientes de NO y hemo, como particularmente los compuestos descritos en los documentos WO 01/19355, WO 01/19776, WO 01/19778, WO 01/19780, WO 02/070462 y WO 02/070510;
- 40 • estimulantes de guanilatociclasa independientes de NO pero dependientes de hemo, como particularmente los compuestos descritos en los documentos WO 00/06568, WO 00/06569, WO 02/42301 y WO 03/095451;
- inhibidores de la elastasa neutrófila humana (HNE) como, por ejemplo, sivelestat o DX-890 (reltrán);
- compuestos inhibidores de la cascada de transducción de señal como, por ejemplo, inhibidores de tirosina quinasa, particularmente sorafenib, imatinib, gefitinib y erlotinib;
- 45 • compuestos que influyen en el metabolismo energético del corazón como, por ejemplo y preferentemente, etomoxir, dicloracetato, ranolazina o trimetazidina;
- agentes de acción antitrombótica, por ejemplo y preferentemente, del grupo de inhibidores de la agregación de trombocitos, de anticoagulantes o de sustancias profibrinolíticas;
- principios activos reductores de la presión sanguínea, por ejemplo y preferentemente, del grupo de antagonistas de calcio, antagonistas de angiotensina II, inhibidores de ACE, inhibidores de vasopectidasa, inhibidores de endopeptidasa neutra, antagonistas de endotelina, inhibidores de renina, bloqueantes de receptor alfa, bloqueantes de receptor beta, antagonistas de receptor de mineralocorticoides e inhibidores de quinasa ro; y/o
- 50 • principios activos modificadores del metabolismo de grasas, por ejemplo y preferentemente, del grupo de agonistas de receptor tiroideo, inhibidores de la síntesis de colesterol como, por ejemplo y preferentemente, inhibidores de la síntesis de HMG-CoA-reductasa o escualeno, inhibidores de ACAT, inhibidores de CETP, inhibidores de MTP, agonistas de PPAR-alfa, PPAR-gamma- y/o PPAR-delta, inhibidores de la absorción de colesterol, inhibidores de lipasa, adsorbentes poliméricos de ácidos biliares, inhibidores de la reabsorción de
- 55

ácidos biliares y antagonistas de lipoproteína (a).

- 5 En una forma de realización preferente de la invención, se administran los compuestos según la invención en combinación con un diurético como, por ejemplo y preferentemente, furosemida, bumetanida, torsemida, bendroflumetiazida, clortiazida, hidroclortiazida, hidroflumetiazida, meticlotiazida, politiazida, triclormetiazida, clortalidón, indapamida, metolazón, quinetazón, acetazolamida, diclorfenamida, metazolamida, glicerina, isosorbida, manitol, amilorida o triamtereno.
- Por agente de acción antitrombótica se entiende preferentemente compuestos del grupo de inhibidores de la agregación de trombocitos, de anticoagulantes o de sustancias profibrinolíticas.
- 10 En una forma de realización preferente de la invención, se administran los compuestos según la invención en combinación con un inhibidor de la agregación de trombocitos como, por ejemplo y preferentemente, aspirina, clopidogrel, ticlopidina o dipyridamol.
- En una forma de realización preferente de la invención, se administran los compuestos según la invención en combinación con un inhibidor de trombina como, por ejemplo y preferentemente, ximelagatrán, melagatrán, bivalirudina o clexano.
- 15 En una forma de realización preferente de la invención, se administran los compuestos según la invención en combinación con un antagonista de GPIIb/IIIa como, por ejemplo y preferentemente, tirofiban o abciximab.
- En una realización preferente de la invención, se administran los compuestos según la invención en combinación con un inhibidor del factor Xa como, por ejemplo y preferentemente, rivaroxabán (BAY 59-7939), DU-176b, apixabán, otamixabán, fidexabán, razaxabán, fondaparinux, idraparinux, PMD-3112, YM-150, KFA-1982, EMD-503982, MCM-17, MLN-1021, DX 9065a, DPC 906, JTV 803, SSR-126512 o SSR-128428.
- 20 En una forma de realización preferente de la invención, se administran los compuestos según la invención en combinación con heparina o un derivado de heparina de bajo peso molecular (LMW).
- En una forma de realización preferente de la invención, se administran los compuestos según la invención en combinación con un antagonista de vitamina K como, por ejemplo y preferentemente, cumarina.
- 25 Por agentes reductores de la presión sanguínea se entiende preferentemente compuestos del grupo de antagonistas de calcio, antagonistas de angiotensina AII, inhibidores de ACE, inhibidores de vasopectidasa, inhibidores de endopeptidasa neutra, antagonistas de endotelina, inhibidores de renina, bloqueantes de receptor alfa, bloqueantes de receptor beta, antagonistas de receptor de mineralocorticoides, inhibidores de quinasa ro, así como diuréticos.
- 30 En una forma de realización preferente de la invención, se administran los compuestos según la invención en combinación con un antagonista de calcio como, por ejemplo y preferentemente, nifedipino, amlodipino, verapamilo o diltiazem.
- En una forma de realización preferente de la invención, se administran los compuestos según la invención en combinación con un antagonista de angiotensina AII como, por ejemplo y preferentemente, losartán, candesartán, valsartán, telmisartán o embusartán.
- 35 En una forma de realización preferente de la invención, se administran los compuestos según la invención en combinación con un inhibidor de ACE como, por ejemplo y preferentemente, enalapril, captopril, lisinopril, ramipril, delapril, fosinopril, quinopril, perindopril otrandopril.
- En una forma de realización preferente de la invención, se administran los compuestos según la invención en combinación con un inhibidor de vasopectidasa o inhibidor de endopeptidasa neutra (NEP) como, por ejemplo y preferentemente, omapatrilat o AVE-7688.
- 40 En una forma de realización preferente de la invención, se administran los compuestos según la invención en combinación con un antagonista de endotelina como, por ejemplo y preferentemente, bosentano, darusentano, ambrisentano o sitaxsentano.
- 45 En una forma de realización preferente de la invención, se administran los compuestos según la invención en combinación con un inhibidor de renina como, por ejemplo y preferentemente, aliskireno, SPP-600 o SPP-800.
- En una forma de realización preferente de la invención, se administran los compuestos según la invención en combinación con un bloqueante de receptor alfa-1 como, por ejemplo y preferentemente, prazosina.
- 50 En una forma de realización preferente de la invención, se administran los compuestos según la invención en combinación con un bloqueante de receptor beta como, por ejemplo y preferentemente, propranolol, atenolol, timolol, pindolol, alprenolol, oxprenolol, penbutolol, bupranolol, metipranolol, nadolol, mepindolol, carazolol, sotalol, metoprolol, betaxolol, celiprolol, bisoprolol, carteolol, esmolol, labetalol, carvedilol, adaprolol, landiolol, nebivolol, epanolol o bucindolol.
- 55 En una forma de realización preferente de la invención, se administran los compuestos según la invención en combinación con un antagonista de receptor de mineralocorticoides como, por ejemplo y preferentemente, espironolactona, eplerenona, canrenona o canrenoato de potasio.
- En una forma de realización preferente de la invención, se administran los compuestos según la invención en combinación con un inhibidor de quinasa ro como, por ejemplo y preferentemente, fasudilo, Y-27632, SLX-2119, BF-66851, BF-66852, BF-66853, KI-23095 o BA-1049.

Por agentes modificadores del metabolismo de grasas se entiende preferentemente compuestos del grupo de inhibidores de CETP, agonistas de receptor tiroideo, inhibidores de la síntesis de colesterol como, por ejemplo, inhibidores de la síntesis de HMG-CoA-reductasa o escualeno, inhibidores de ACAT, inhibidores de MTP, agonistas de PPAR-alfa, PPAR-gamma y/o PPAR-delta, inhibidores de la absorción de colesterol, adsorbentes poliméricos de ácidos biliares, inhibidores de la reabsorción de ácidos biliares, inhibidores de lipasa, así como antagonistas de lipoproteína (a).

En una forma de realización preferente de la invención, se administran los compuestos según la invención en combinación con un inhibidor de CETP como, por ejemplo y preferentemente, torcetrapib (CP-529 414), JJT-705, BAY 60-5521, BAY 78-7499 o vacuna de CETP (Avant).

En una forma de realización preferente de la invención, se administran los compuestos según la invención en combinación con un agonista de receptor tiroideo como, por ejemplo y preferentemente, D-tiroxina, 3,5,3'-triyodotironina (T3), CGS 23425 o axitiroma (CGS 26214).

En una forma de realización preferente de la invención, se administran los compuestos según la invención en combinación con un inhibidor de HMG-CoA-reductasa de la clase de estatinas como, por ejemplo y preferentemente, lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina, rosuvastatina, cerivastatina o pitavastatina.

En una forma de realización preferente de la invención, se administran los compuestos según la invención en combinación con un inhibidor de la síntesis de escualeno como, por ejemplo y preferentemente, BMS-188494 o TAK-475.

En una forma de realización preferente de la invención, se administran los compuestos según la invención en combinación con un inhibidor de ACAT como, por ejemplo y preferentemente, avasimiba, melinamida, pactimiba, eflucimiba o SMP-797.

En una forma de realización preferente de la invención, se administran los compuestos según la invención en combinación con un inhibidor de MTP como, por ejemplo y preferentemente, implitapida, BMS-201038, R-103757 o JTT-130.

En una forma de realización preferente de la invención, se administran los compuestos según la invención en combinación con un agonista de PPAR-gamma como, por ejemplo y preferentemente, pioglitazona o rosiglitazona.

En una forma de realización preferente de la invención, se administran los compuestos según la invención en combinación con un agonista de PPAR-delta como, por ejemplo y preferentemente, GW-501516 o BAY 68-5042.

En una forma de realización preferente de la invención, se administran los compuestos según la invención en combinación con un inhibidor de la absorción de colesterol como, por ejemplo y preferentemente, ezetimiba, tiquesida o pamaquesida.

En una forma de realización preferente de la invención, se administran los compuestos según la invención en combinación con un inhibidor de lipasa como, por ejemplo y preferentemente, orlistat.

En una forma de realización preferente de la invención, se administran los compuestos según la invención en combinación con un adsorbente polimérico de ácidos biliares como, por ejemplo y preferentemente, colestiramina, colestipol, colesolvam, CholestaGel o colestimida.

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

En una forma de realización preferente de la invención, se administran los compuestos según la invención en combinación con un antagonista de lipoproteína (a) como, por ejemplo y preferentemente, gemcabeno de calcio (CI-1027) o ácido nicotínico.

Otro objeto de la presente invención son fármacos que contienen al menos un compuesto según la invención, habitualmente junto con uno o varios coadyuvantes inertes no tóxicos farmacéuticamente adecuados, así como su uso con los fines anteriormente citados.

Los compuestos según la invención pueden actuar sistémica y/o localmente. Con este fin, pueden administrarse de modo conocido como, por ejemplo, por vía oral, parenteral, pulmonar, nasal, sublingual, lingual, bucal, rectal, dérmica, transdérmica, conjuntival, ótica o como implante o prótesis endovascular.

Para estas vías de administración, pueden administrarse los compuestos según la invención en formas de administración adecuadas.

Para administración oral, son adecuadas las formas de administración funcionales según el estado de la técnica que dispensan de forma rápida y/o modificada los compuestos según la invención, que contienen los compuestos según la invención en forma cristalina y/o amorfa y/o disuelta como, por ejemplo, comprimidos (comprimidos no recubiertos o recubiertos, por ejemplo, con recubrimientos gastrorresistentes o retardantes de la disolución o insolubles que controlan la liberación del compuesto según la invención), comprimidos o películas/oblas de disgregación rápida en la cavidad bucal, películas/líofilizados, cápsulas (por ejemplo, cápsulas de gelatina dura o blanda), grageas, gránulos, pellas, polvos, emulsiones, suspensiones, aerosoles o disoluciones.

La administración parenteral puede efectuarse evitando una etapa de resorción (por ejemplo intravenosa, intraarterial, intracardiaca, intraespinal o intralumbal) o incluyendo una resorción (por ejemplo intramuscular,

subcutánea, intracutánea, percutánea o intraperitoneal). Para la administración parenteral, son adecuadas como formas de administración, entre otras, preparados de inyección e infusión en forma de disoluciones, suspensiones, emulsiones, liofilizados o polvos estériles.

- 5 Para las demás vías de administración son adecuadas, por ejemplo, las formas farmacéuticas de inhalación (entre otras inhaladores de polvo, nebulizadores), gotas, disoluciones o pulverizadores nasales, comprimidos, películas/obleas o cápsulas de administración lingual, sublingual o bucal, supositorios, preparaciones óticas u oculares, cápsulas vaginales, suspensiones acuosas (lociones, mezclas agitadas), suspensiones lipófilas, pomadas, cremas, sistemas terapéuticos transdérmicos (por ejemplo parches), leches, pastas, espumas, polvos para esparcir, implantes o prótesis endovasculares.
- 10 Son preferentes la administración oral o parenteral, particularmente la administración oral e intravenosa.
- 15 Los compuestos según la invención pueden convertirse en las formas de administración citadas. Esto puede efectuarse de modo conocido por sí mismo mediante mezclado con coadyuvantes inertes no tóxicos farmacéuticamente adecuados. Se cuentan entre estos coadyuvantes, entre otros, vehículos (por ejemplo, celulosa microcristalina, lactosa, manitol), disolventes (por ejemplo polietilenglicoles líquidos), emulsionantes y dispersantes o humectantes (por ejemplo, dodecilsulfato de sodio, oleato de polioxisorbitán), aglutinantes (por ejemplo polivinilpirrolidona), polímeros sintéticos y naturales (por ejemplo, albúmina), estabilizantes (por ejemplo antioxidantes como, por ejemplo, ácido ascórbico), colorantes (por ejemplo pigmentos inorgánicos como, por ejemplo, óxido de hierro) y correctores del sabor y/u olor.
- 20 En general, se ha mostrado ventajoso administrar en la administración parenteral cantidades de aproximadamente 0,001 a 10 mg/kg, preferentemente de aproximadamente 0,01 a 1 mg/kg de peso corporal para conseguir resultados eficaces. En la administración oral, la dosificación asciende a aproximadamente 0,01 a 100 mg/kg, preferentemente a aproximadamente 0,01 a 20 mg/kg y de forma muy especialmente preferente a 0,1 a 10 mg/kg de peso corporal.
- 25 A pesar de ello, puede ser necesario desviarse de las cantidades citadas, concretamente dependiendo del peso corporal, la vía de administración, el comportamiento individual frente al principio activo, el tipo de preparado y el punto o intervalo temporal en el que se realiza la administración. Así, puede ser suficiente en algunos casos con menos de la cantidad mínima citada anteriormente, mientras que en otros casos debe superarse el límite superior citado anteriormente. En el caso de administración de cantidades mayores, puede ser aconsejable repartir éstas en varias tomas individuales a lo largo del día.
- Los siguientes ejemplos de realización ilustran la invención. La invención no está limitada a los ejemplos.
- 30 Los datos porcentuales en los siguientes ensayos y ejemplos son, a menos que se indique otra cosa, porcentajes en peso, las partes son partes en peso. Las relaciones de disolventes, relaciones de dilución y datos de concentración de disoluciones líquido/líquido se refieren respectivamente al volumen.

A. Ejemplos

Abreviaturas:

Alk	alquilo
Boc	terc-butoxicarbonilo
CI	ionización química (en EM)
DCI	ionización química directa (en EM)
DME	1,2-dimetoxietano
DMF	dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
d. t.	del teórico (en rendimiento)
EDC	N'-(3-dimetilaminopropil)-N-etilcarbodiimida (clorhidrato)
AcOEt	acetato de etilo
eq.	equivalente(s)
ESI	ionización por electropulverización (en EM)
Fmoc	9-fluorenilmetoxicarbonilo
CG/EM	cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas
sat.	saturado
h	hora(s)
Hal	halógeno

HOBt	hidrato de 1-hidroxi-1 <i>H</i> -benzotriazol
HPLC	cromatografía líquida de alta presión, alta resolución
conc.	concentrado
CL/EM	cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas
LDA	diisopropilamido de litio
LiHMDS	hexametildisilazano de litio
min	minuto(s)
EM	espectrometría de masas
RMN	espectrometría de resonancia nuclear
PG	grupo protector
rac	racémico/racemato
F _r	factor de retención (en cromatografía de capa fina sobre gel de sílice)
TA	temperatura ambiente
T _r	tiempo de retención (en HPLC)
TBTU	<i>tetrafluoroborato de O</i> -(benzotriazol-1-il)- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametiluronio
THF	tetrahidrofurano
TMOF	ortoformiato de trimetilo
UV	espectrometría ultravioleta
v/v	relación volumen a volumen (de una disolución)

Procedimientos de CL/EM, HPLC y CG/EM:

- 5 **Procedimiento 1 (HPLC):** Instrumento: HP 1100 con detección DAD; columna: Kromasil 100 RP-18, 60 mm x 2,1 mm, 3,5 µm; eluyente A: 5 ml de HClO₄ (al 70 %) / l de agua, eluyente B: acetonitrilo; gradiente: 0 min 2 % de B → 0,5 min 2 % de B → 4,5 min 90 % de B → 9 min 90 % de B → 9,2 min 2 % de B → 10 min 2 % de B; caudal: 0,75 ml/min; temperatura de columna: 30 °C; detección UV: 210 nm.
- 10 **Procedimiento 2 (HPLC):** Instrumento: HP 1100 con detección DAD; columna: Kromasil 100 RP-18, 60 mm x 2,1 mm, 3,5 µm; eluyente A: 5 ml de HClO₄ (al 70 %) / l de agua, eluyente B: acetonitrilo; gradiente: 0 min 2 % de B → 0,5 min 2 % de B → 4,5 min 90 % de B → 6,5 min 90 % de B → 6,7 min 2 % de B → 7,5 min 2 % de B; caudal: 0,75 ml/min; temperatura de columna: 30 °C; detección UV: 210 nm.
- 15 **Procedimiento 3 (CL/EM):** Instrumento: Micromass Platform LCZ con HPLC Agilent Serie 1100; columna: Thermo Hypersil GOLD 3µ 20 mm x 4 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %; gradiente: 0,0 min 100 % de A → 0,2 min 100 % de A → 2,9 min 30 % de A → 3,1 min 10 % de A → 5,5 min 10 % de A; estufa: 50 °C; caudal: 0,8 ml/min; detección UV: 210 nm.
- 20 **Procedimiento 4 (CL/EM):** tipo de aparato de EM: Micromass ZQ; tipo de aparato de HPLC: HP 1100 Series; UV DAD; columna: Phenomenex Synergi 2µ Hydro-RP Mercury 20 mm x 4 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %; gradiente: 0,0 min 90 % de A → 2,5 min 30 % de A → 3,0 min 5 % de A → 4,5 min 5 % de A; caudal: 0,0 min 1 ml/min → 2,5 min/3,0 min/4,5 min 2 ml/min; estufa: 50 °C; detección UV: 210 nm.
- 25 **Procedimiento 5 (CL/EM):** Instrumento: Micromass Quattro LCZ con HPLC Agilent Serie 1100; columna: Phenomenex Synergi 2µ Hydro-RP Mercury 20 mm x 4 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %; gradiente: 0,0 min 90 % de A → 2,5 min 30 % de A → 3,0 min 5 % de A → 4,5 min 5 % de A; caudal: 0,0 min 1 ml/min → 2,5 min/3,0 min/4,5 min 2 ml/min; estufa: 50 °C; detección UV: 208-400 nm.
- 30 **Procedimiento 6 (CL/EM):** Instrumento de EM: Waters ZQ 2000; instrumento de HPLC: Agilent 1100, acoplamiento de dos columnas, automuestreador: HTC PAL; columna: YMC-ODS-AQ, 50 mm x 4,6 mm, 3,0 µm; eluyente A: agua + 0,1 % de ácido fórmico, eluyente B: acetonitrilo + 0,1 % de ácido fórmico; gradiente: 0,0 min 100 % de A → 0,2 min 95 % de A → 1,8 min 25 % de A → 1,9 min 10 % de A → 2,0 min 5 % de A → 3,2 min 5 % de A → 3,21 min 100 % de A → 3,35 min 100 % de A; estufa: 40 °C; caudal: 3,0 ml/min; detección UV: 210 nm.
- 30 **Procedimiento 7 (CL/EM):** tipo de aparato de EM: Micromass ZQ; tipo de aparato de HPLC: Waters Alliance 2795; columna: Phenomenex Synergi 2µ Hydro-RP Mercury 20 mm x 4 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido

fórmico al 50 %, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %; gradiente: 0,0 min 90 % de A → 2,5 min 30 % de A → 3,0 min 5 % de A → 4,5 min 5 % de A; caudal: 0,0 min 1 ml/min → 2,5 min/3,0 min/4,5 min 2 ml/min; estufa: 50 °C; detección UV: 210 nm.

5 **Procedimiento 8 (CL/EM):** tipo de aparato de EM: Micromass ZQ; tipo de aparato de HPLC: HP 1100 Series; UV DAD; columna: Phenomenex Gemini 3µ 30 mm x 3,00 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %; gradiente: 0,0 min 90 % de A → 2,5 min 30 % de A → 3,0 min 5 % de A → 4,5 min 5 % de A; caudal: 0,0 min 1 ml/min → 2,5 min/3,0 min/4,5 min 2 ml/min; estufa: 50 °C; detección UV: 210 nm.

10 **Procedimiento 9 (HPLC preparativa):** instrumento: bomba Abimed Gilson 305/306, módulo manométrico 806; columna: Grom-Sil 120 ODS-4HE 10 µm, 250 mm x 30 mm; eluyente: A = agua, B = acetonitrilo; gradiente: 0,0 min 30 % de B, 3 min 30 % de B, 31 min 95 % de B, 44 min 95 % de B, 44,01 min 30 % de B, 45 min 30 % de B; caudal: 50 ml/min; temperatura de columna: TA; detección UV: 210 nm.

15 **Procedimiento 10 (HPLC preparativa):** instrumento: bomba Abimed Gilson 305/306, módulo manométrico 806; columna: Grom-Sil 120 ODS-4HE 10 µm, 250 mm x 20 mm; eluyente A = agua, B = acetonitrilo; gradiente: 0,0 min 10 % de B, 5 min 10 % de B, 30 min 95 % de B, 34 min 95 % de B, 34,01 min 10 % de B, 38 min 10 % de B; caudal: 25 ml/min; temperatura de columna: TA; detección UV: 210 nm.

20 **Procedimiento 11 (HPLC preparativa):** instrumento: bomba Abimed Gilson 305/306, módulo manométrico 806; columna: Grom-Sil 120 ODS-4HE 10 µm, 250 mm x 20 mm; eluyente A = agua, B = acetonitrilo; gradiente: 0,0 min 10 % de B, 3 min 10 % de B, 30 min 95 % de B, 42 min 95 % de B, 42,01 min 10 % de B, 45 min 10 % de B; caudal: 50 ml/min; temperatura de columna: TA; detección UV: 210 nm.

Procedimiento 12 (HPLC preparativa): instrumento: bomba Abimed Gilson 305/306, módulo manométrico 806; columna: Grom-Sil 120 ODS-4HE 10 µm, 250 mm x 40 mm; eluyente A = agua, B = acetonitrilo; gradiente: 0,0 min 10 % de B, 3 min 10 % de B, 27 min 98 % de B, 34 min 98 % de B, 38 min 10 % de B; caudal: 50 ml/min; temperatura de columna: TA; detección UV: 214 nm.

25 **Procedimiento 13 (HPLC preparativa):** instrumento: bomba Abimed Gilson 305/306, módulo manométrico 806; columna: Macherey-Nagel VP 50/21 Nucleosil 100-5 C18 Nautilus 5 µm; eluyente A = acetonitrilo, B = agua + 0,1 % de ácido fórmico; gradiente: 0,0 min 10 % de A, 2,00 min 10 % de A, 6,00 min 90 % de A, 7,00 min 90 % de A, 7,10 min 10 % de A, 8 min 10 % de A; tiempo de recorrido: aproximadamente 10 min por separación; caudal: 25 ml/min; temperatura de columna: TA; detección UV: 220 nm.

30 **Procedimiento 14 (HPLC preparativa quiral):** fase de gel de sílice quiral basada en el selector poli-(N-metacrilóil-L-leucin-*terc*-butilamida); columna: 680 mm x 40 mm; agente de elución: *iso*-hexano/acetato de etilo 01:01 (v/v); caudal: 50 ml/min; temperatura: 24 °C; detección UV: 260 nm. Columna analítica: 250 mm x 4,6 mm; mismo agente de elución; caudal: 2 ml/min.

35 **Procedimiento 15 (HPLC preparativa quiral):** fase de gel de sílice quiral basada en el selector poli-N-metacrilóil-L-leucindiciclopropilmetilamida); columna: 250 mm x 30 mm; agente de elución: *iso*-hexano/acetato de etilo 03:07 (v/v); caudal: 25 ml/min; temperatura: 24 °C; detección UV: 260 nm. Columna analítica: 250 mm x 4,6 mm; mismo agente de elución; caudal: 2 ml/min.

40 **Procedimiento 16 (HPLC preparativa quiral):** fase de gel de sílice quiral basada en el selector poli-(N-metacrilóil-D-valin-3-pentilamida); columna: 250 mm x 20 mm; agente de elución: *iso*-hexano/acetato de etilo 01:03 (v/v); caudal: 25 ml/min; temperatura: 24 °C; detección UV: 260 nm. Columna analítica: 250 mm x 4,6 mm; mismo agente de elución; caudal: 2 ml/min.

45 **Procedimiento 17 (CL/EM):** instrumento: Micromass Quattro LCZ con HPLC Agilent Serie 1100; columna: Phenomenex Onyx Monolithic C18, 100 mm x 3 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %; gradiente: 0,0 min 90 % de A → 2 min 65 % de A → 4,5 min 5 % de A → 6 min 5 % de A; caudal: 2 ml/min; horno: 40 °C; detección UV: 208-400 nm.

50 **Procedimiento 18 (CL/EM):** instrumento: Micromass Quattro LCZ con HPLC Agilent Serie 1100; columna: Phenomenex Gemini 3µ, 30 mm x 3,00 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %; gradiente: 0,0 min 90 % de A → 2,5 min 30 % de A → 3,0 min 5 % de A → 4,5 min 5 % de A; caudal: 0,0 min 1 ml/min → 2,5 min/3,0 min/4,5 min 2 ml/min; horno: 50 °C; detección UV: 208-400 nm.

Procedimiento 19 (CL/EM): tipo de aparato de EM: Waters ZQ; tipo de aparato de HPLC: Waters Alliance 2795; columna: Phenomenex Onyx Monolithic C18, 100 mm x 3 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %; gradiente: 0,0 min 90 % de A → 2 min 65 % de A → 4,5 min 5 % de A → 6 min 5 % de A; caudal: 2 ml/min; horno: 40 °C; detección UV: 210 nm.

55 **Procedimiento 20 (HPLC preparativa):** columna: Grom-Sil 120 ODS-4HE, 10 µm, 250 mm x 30 mm; eluyente A: 0,1 % de ácido fórmico en agua, eluyente B: acetonitrilo; caudal: 50 ml/min; programa: 0-3 min 10 % de B, 3-27 min de gradiente hasta 95 % de B; 27-34 min 95 % de B; 34,01-38 min 10 % de B.

60 **Procedimiento 21 (CG/EM):** instrumento: Micromass GCT, GC6890; columna: Restek RTX-35, 15 m x 200 µm x 0,33 µm; caudal constante con helio: 0,88 ml/min; horno: 70 °C; entrada: 250 °C; gradiente: 70 °C, 30 °C/min → 310 °C (mantener 3 min).

Procedimiento 22 (CL/EM): tipo de aparato de EM: Micromass ZQ; tipo de aparato de HPLC: Waters Alliance 2795; columna: Phenomenex Synergi 2,5 µ MAX-RP 100A Mercury 20 mm x 4 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de

ácido fórmico al 50 %, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %, gradiente: 0,0 min 90 % de A → 0,1 min 90 % de A → 3,0 min 5 % de A → 4,0 min 5 % de A → 4,01 min 90 % de A; caudal: 2 ml/min; horno: 50 °C; detección UV: 210 nm.

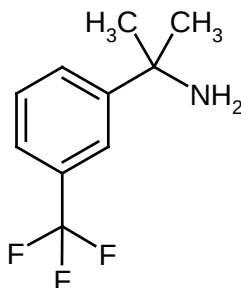
5 **Procedimiento 23 (CL/EM):** instrumento: Micromass Quattro LCZ con HPLC Agilent Serie 1100; columna: Phenomenex Synergi 2,5 µ MAX-RP 100A Mercury 20 mm x 4 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %; gradiente: 0,0 min 90 % de A → 0,1 min 90 % de A → 3,0 min 5 % de A → 4,0 min 5 % de A → 4,1 min 90 % de A; caudal: 2 ml/min; horno: 50 °C; detección UV: 208-400 nm.

10 **Procedimiento 24 (CL/EM):** instrumento de EM: Micromass TOF (LCT); instrumento de HPLC: Waters 2690; automuestreador: Waters 2700; columna: YMC-ODS-AQ, 50 mm x 4,6 mm, 3,0 µm; eluyente A: agua + 0,1 % de ácido fórmico, eluyente B: acetonitrilo + 0,1 % de ácido fórmico; gradiente: 0,0 min 100 % de A → 0,2 min 95 % de A → 1,8 min 25 % de A → 1,9 min 10 % de A → 2,0 min 5 % de A → 3,2 min 5 % de A → 3,21 min 100 % de A → 3,35 min 100 % de A; horno: 40 °C; caudal: 3,0 ml/min; detección UV: 210 nm.

Compuestos de partida e intermedios:

15 Ejemplo 1A

2-[3-(Trifluorometil)fenil]propan-2-amina



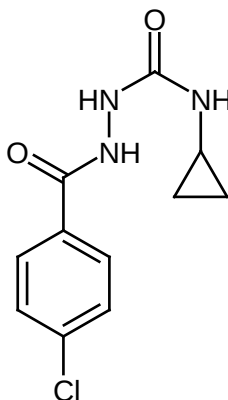
20 Se agitan 14,0 g (56,8 mmol) de cloruro de cerio (III) anhidro en atmósfera de argón en 60 ml de tetrahidrofurano durante 2 horas a temperatura ambiente. Después de enfriar a -50 °C, se añaden gota a gota lentamente a esta temperatura 35,5 ml de una disolución de metil-litio 1,6 M en dietiléter y se deja en agitación posteriormente durante 30 min a -50 °C. Luego, se añaden gota a gota a -50 °C 3,24 g (18,9 mmol) de 3-trifluorometilbenzonitrilo, disueltos en 30 ml de tetrahidrofurano, se deja calentar lentamente hasta temperatura ambiente y se agita posteriormente durante una noche. Para el procesamiento, se añaden 20 ml de una disolución acuosa de amoníaco al 25 %, se filtra la mezcla a través de tierra de diatomeas y el eluido se concentra al vacío. Se recoge el residuo con acetato de etilo y se extrae dos veces con ácido clorhídrico 1 N. Se ajustan las fases acuosas combinadas a pH 12 con lejía de sosa 1 N y se extraen dos veces con acetato de etilo. Después de secar las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de magnesio y eliminar el disolvente al vacío, permanecen 3,41 g (98 % d. t.) del compuesto objetivo.

CL/EM [procedimiento 3]: $T_r = 2,44$ min

30 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 1,39$ (s, 6H), 2,01 (s, 2H), 7,48 – 7,56 (m, 2H), 7,78 – 7,85 (m, 1H), 7,90 (s, 1H).

Ejemplo 2A

2-(4-Clorobenzoil)-N-ciclopropilhidrazincarboxamida



35 Se disponen en atmósfera de argón 4,00 g (23,4 mmol) de hidrazida del ácido 4-clorobenzoico en 50 ml de tetrahidrofurano. Se añaden gota a gota a 50 °C 1,95 g (23,4 mmol) de ciclopropilisocianato disueltos en 50 ml de tetrahidrofurano, y se vuelve a agitar la mezcla durante una noche a 50 °C. Se concentra el disolvente al vacío, se

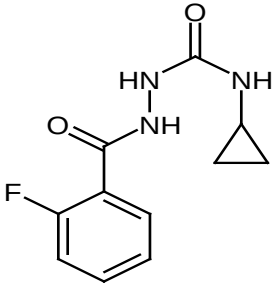
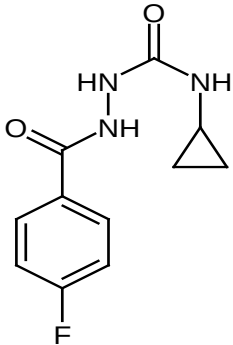
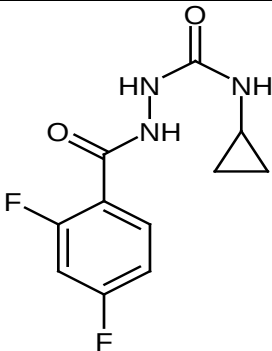
añade al residuo dietiléter y se aísla y se purifica el sólido formado mediante filtración y lavado posterior con dietiléter. Se obtienen así 5,92 g (aprox.. 100 % d. t.) del compuesto objetivo.

HPLC [procedimiento 2]: $T_r = 3,69$ min

EM [Clpos]: $m/z = 371 (M+NH_4)^+$, $354 (M+H)^+$

- 5 RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 0,33 - 0,46$ (m, 2H), $0,51 - 0,65$ (m, 2H), $2,44 - 2,52$ (m, 1H), $6,69$ (s, 1H), $7,55, 7,57$ (parte AA' de un sistema AA'BB', 2H), $7,88$ (s, 1H), $7,88, 7,90$ (parte BB' de un sistema AA'BB', 2H), $10,16$ (s, 1H).

De modo análogo, se obtienen los siguientes compuestos:

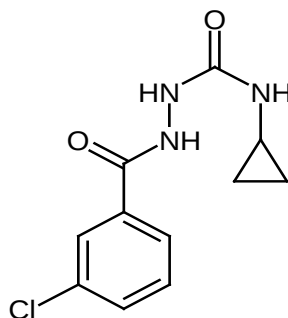
Nº ejemplo	Estructura	T_r de CL/EM [procedimiento]	RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6)
3A		$T_r = 0,86$ min [7]	$\delta = 0,33 - 0,46$ (m, 2H), $0,52 - 0,66$ (m, 2H), $2,45 - 2,52$ (m, 1H), $6,57$ (s, 1H), $7,26 - 7,34$ (m, 2H), $7,51 - 7,59$ (m, 1H), $7,62 - 7,69$ (m, 1H), $7,98$ (s, 1H), $9,86$ (s, 1H).
4A		$T_r = 1,00$ min [7]	$\delta = 0,33 - 0,46$ (m, 2H), $0,51 - 0,65$ (m, 2H), $2,44 - 2,52$ (m, 1H), $6,67$ (d, 1H), $7,32$ (t, 2H), $7,86$ (s, 1H), $7,95$ (dd, 1H), $10,10$ (s, 1H).
5A		$T_r = 1,00$ min [7]	

(continuación)

Nº ejemplo	Estructura	T _r de CL/EM [procedimiento]	RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆)
6A		T _r = 1,48 min [7]	
7A		T _r = 1,78 min [7]	δ = 4,22 (d, 2H), 7,09 – 7,18 (m, 2H), 7,27 – 7,34 (m, 2H), 7,56, 7,58 (parte AA' de un sistema AA'BB', 2H), 7,91, 7,93 (parte BB' de un sistema AA'BB', 2H), 8,03 (s, 1H), 10,26 (s, 1H).

Ejemplo 8A

2-(3-Clorbenzoyl)-N-ciclopropilhidrazincarboxamida



5

Se disponen en atmósfera de argón 430 mg (2,52 mmol) de hidrazida del ácido 3-clorobenzoico en 6 ml de tetrahidrofurano. Se añaden gota a gota 209 mg (2,52 mmol) de ciclopropilisocianato disueltos en tetrahidrofurano y se deja posteriormente en agitación durante una noche a temperatura ambiente. Se concentra y se purifica mediante agitación del residuo con dietiléter, filtración, lavado posterior con dietiléter y secado al vacío. Se obtienen así 514 mg (80 % d.t.) del compuesto objetivo.

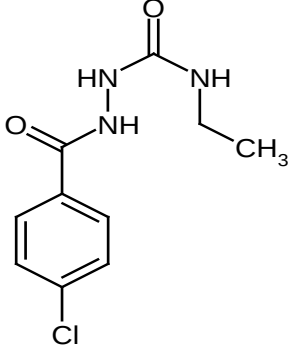
10

CL/EM [procedimiento 5]: T_r = 1,41 min

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 0,34 – 0,46 (m, 2H), 0,51 – 0,65 (m, 2H), 2,44 – 2,56 (m, 1H), 6,71 (s, 1H), 7,52 (t, 1H), 7,64 (dd, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,92 (s, 1H), 10,19 (s, 1H).

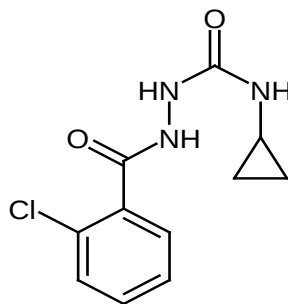
De modo análogo, se obtienen los siguientes compuestos:

15

Nº ejemplo	Estructura	T _r de CL/EM [procedimiento]	RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆)
9A		T _r = 1,44 min [8]	δ = 1,00 (t, 3H), 3,05 (dc, 2H), 6,50 (t a, 1H), 7,55, 7,57 (parte AA' de un sistema AA'BB', 2H), 7,83 (s, 1H), 7,89, 7,91 (parte BB' de un sistema AA'BB', 2H), 10,17 (s, 1H).

Ejemplo 10A

2-(2-Clorobenzoyl)-N-ciclopropilhidrazincarboxamida



5

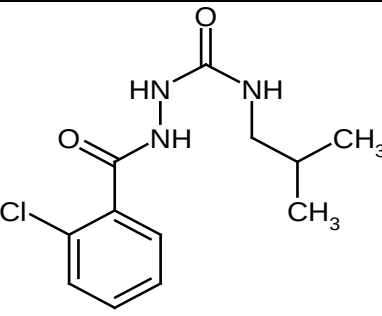
Se disponen en atmósfera de argón 10,0 g (58,6 mmol) de hidrazida del ácido 2-clorobenzoico en 50 ml de tetrahidrofurano. Se añaden gota a gota a 50 °C 4,87 g (58,6 mmol) de ciclopropilisocianato, disueltos en 50 ml de tetrahidrofurano, y se agita adicionalmente la mezcla durante una noche a 50 °C. Se filtra el precipitado obtenido después de enfriar a temperatura ambiente y se lava posteriormente con dietiléter. Se obtienen así 13,9 g (93 % d.t.) del compuesto objetivo.

10

CL/EM [procedimiento 7]: T_r = 1,01 min

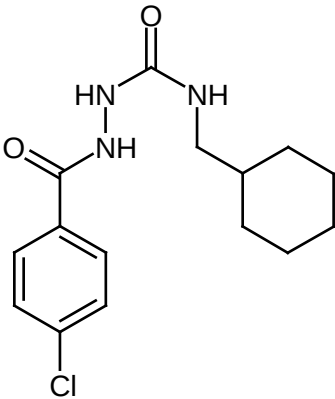
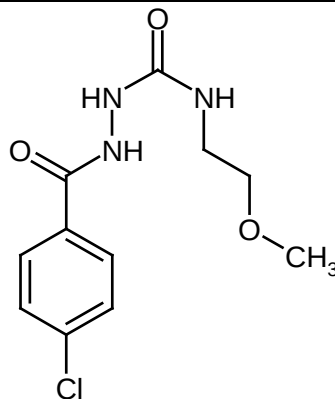
RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 0,33 – 0,45 (m, 2H), 0,53 – 0,67 (m, 2H), 2,45 – 2,53 (m, 1H), 6,47 (d, 1H), 7,39 – 7,55 (m, 4H), 8,00 (s, 1H), 9,95 (s, 1H).

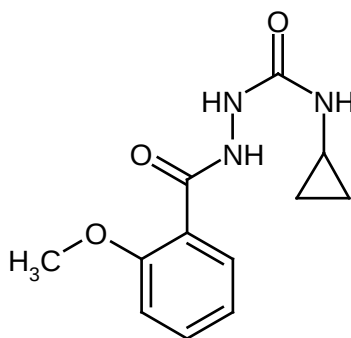
De modo análogo, se obtienen los siguientes compuestos:

Nº ejemplo	Estructura	T _r de CL/EM [procedimiento]	RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆)
11A		T _r = 1,41 min [7]	δ = 0,85 (d, 6H), 1,60 – 1,75 (m, 1H), 2,89 (t, 2H), 6,27 (t, 1H), 7,39 – 7,57 (m, 4H), 7,96 (s, 1H), 10,00 (s, 1H).

15

(continuación)

Nº ejemplo	Estructura	T _r de CL/EM [procedimiento]	RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆)
12A		T _r = 1,93 min [7]	δ = 0,77 – 0,92 (m, 2H), 1,04 – 1,23 (m, 3H), 1,31 – 1,43 (m, 1H), 1,56 – 1,71 (m, 5H), 2,87 (t, 2H), 6,49 (t a, 1H), 7,55, 7,57 (parte AA' de un sistema AA'BB', 2H), 7,78 (s, 1H), 7,89, 7,91 (parte BB' de un sistema AA'BB', 2H), 10,16 (s, 1H).
13A		T _r = 1,18 min [7]	δ = 3,18 (dt, 2H), 3,25 (s, 3H), 3,29 – 3,35 (m, 2H), 6,53 (t a, 1H), 7,56, 7,58 (parte AA' de un sistema AA'BB', 2H), 7,89, 7,91 (parte BB' de un sistema AA'BB', 2H), 7,94 (s, 1H), 10,21 (s, 1H).

Ejemplo 14A*N*-Ciclopropil-2-(2-metoxibenzoil)hidrazincarboxamida

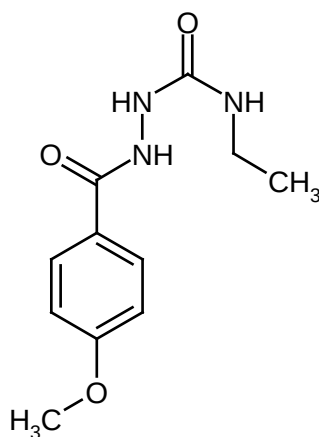
- 5 Se añaden gota a gota 250 mg (3,01 mmol) de ciclopropilisocianato disueltos en 3 ml de THF a 500 mg (3,01 mmol) de hidrazida del ácido 2-metoxibenzoico disueltos en 7 ml de THF, y se agita la mezcla durante una noche a temperatura ambiente. Se separa por filtración el precipitado formado, se lava con dietiléter y se seca al vacío. Se obtienen así 709 mg (94 % d.t.) del compuesto objetivo.

CL/EM [procedimiento 5]: T_r = 1,27 min

- 10 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 0,32 – 0,45 (m, 2H), 0,53 – 0,66 (m, 2H), 2,45 – 2,53 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 7,05 (t, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,50 (ddd, 1H), 6,49 (s a, 1H), 7,72 (dd, 1H), 7,99 (d, 1H), 9,62 (d, 1H).

Se obtiene análogamente:

Ejemplo 15A*N*-Etil-2-(4-metoxibenzoil)hidrazincarboxamida

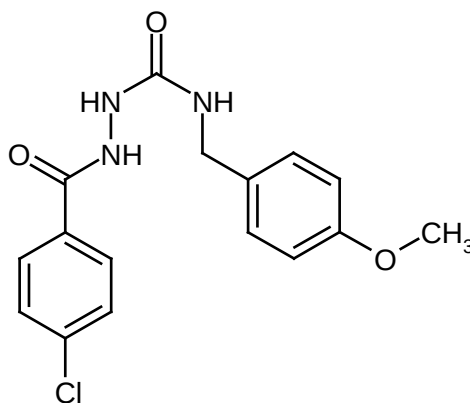


CL/EM [procedimiento 5]: $T_r = 1,14$ min

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 1,00$ (t, 3H), 3,05 (dc, 2H), 3,81 (s, 3H), 6,43 (s a, 1H), 7,00, 7,02 (parte AA' de un sistema AA'BB', 2H), 7,73 (s, 1H), 7,86, 7,88 (parte BB' de un sistema AA'BB', 2H), 9,94 (s, 1H).

5 **Ejemplo 16A**

2-(2-Clorobenzoyl)-N-(4-metoxifenilmetil)hidrazinecarboxamida



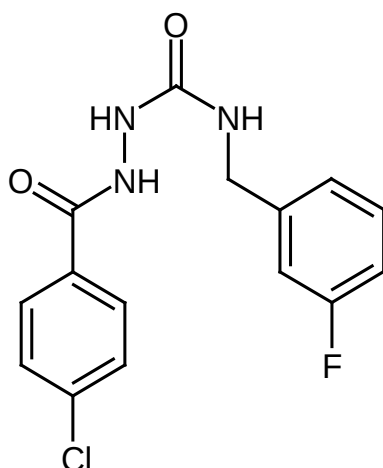
10 Se disponen 2,50 g (14,7 mmol) de hidrazida del ácido 4-clorobenzoico a temperatura ambiente en 30 ml de tetrahidrofurano. Se añaden gota a gota continuamente con agitación a esta suspensión 2,50 g (15,3 mmol) de 4-metoxifenilmetilisocianato disueltos en 6 ml de tetrahidrofurano. Se deja agitar adicionalmente la mezcla durante 6 h a temperatura ambiente y después se deja en reposo durante aproximadamente 65 h. Se incorporan después con agitación 50 ml de dietiléter, se enfría el recipiente de reacción en un baño de hielo/agua, se separa el precipitado por filtración, se lava posteriormente con dietiléter frío y se seca al vacío. Se obtienen así 4,80 g (98 % d.t.) del compuesto objetivo.

15 CL/EM [procedimiento 5]: $T_r = 1,87$ min

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 3,72$ (s, 3H), 4,17 (d, 2H), 6,85, 6,87 (parte AA' de un sistema AA'BB', 2H), 7,03 (t a, 1H), 7,18, 7,20 (parte BB' de un sistema AA'BB', 2H), 7,56, 7,58 (parte AA' de un sistema AA'BB', 2H), 7,90, 7,93 (parte BB' de un sistema AA'BB', 2H), 7,96 (s, 1H), 10,24 (s, 1H).

Ejemplo 17A

20 2-(4-Clorobenzoyl)-N-(3-fluorofenilmetil)hidrazinecarboxamida



5 Se disponen 553 mg (3,24 mmol) de hidrazida del ácido 4-clorobenzoico a temperatura ambiente en 10 ml de tetrahidrofurano. Se añaden gota a gota continuamente con agitación a esta suspensión 500 mg (3,31 mmol) de 3-fluorofenilmetilisocianato disueltos en 5 ml de tetrahidrofurano. Se deja agitar adicionalmente la mezcla durante una noche a temperatura ambiente. Se mezcla la mezcla de reacción con 50 ml de dietiléter, se extrae el precipitado mediante filtración, se lava posteriormente con dietiléter y se seca al vacío. Se obtienen así 965 mg (92 % d.t.) del compuesto objetivo.

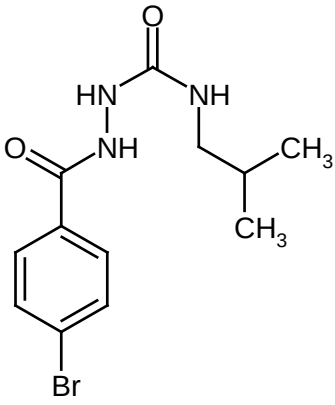
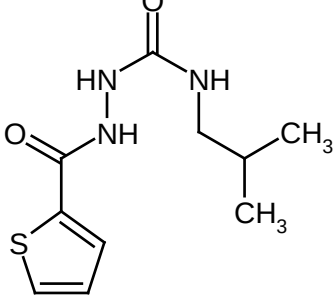
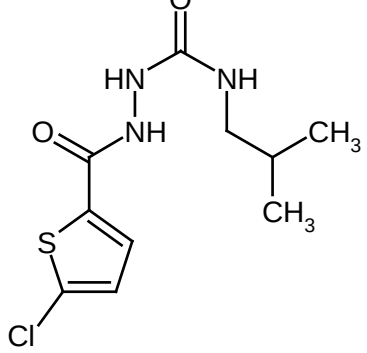
CL/EM [procedimiento 8]: $T_r = 2,00$ min

10 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 4,26$ (d, 2H), 6,98 – 7,12 (m, 3H), 7,20 (s, 1H), 7,34 (c, 1H), 7,56, 7,58 (parte AA' de un sistema AA'BB', 2H), 7,91, 7,94 (parte BB' de un sistema AA'BB', 2H), 8,08 (s, 1H), 10,28 (s, 1H).

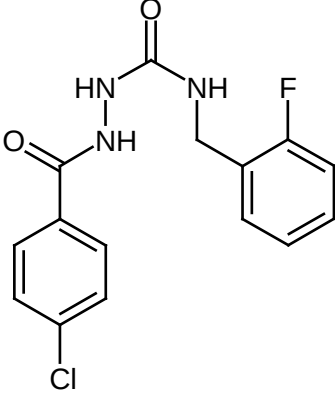
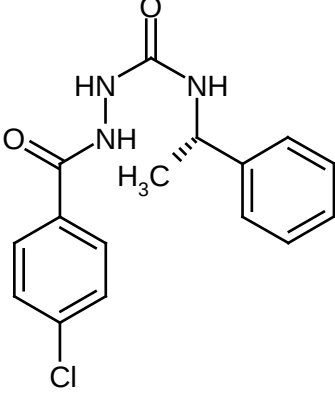
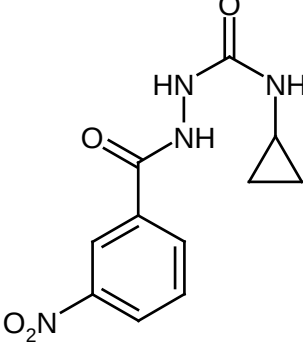
Se obtienen de modo análogo a los tres ejemplos citados anteriormente:

Nº ejemplo	Estructura	T_r de CL/EM [procedimiento]	RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6)
18A		$T_r = 1,46$ min [7]	$\delta = 0,85$ (d, 6H), 1,60 – 1,75 (m, 1H), 2,89 (t, 2H), 6,25 (t, 1H), 7,40 (td, 1H), 7,46 (td, 1H), 7,51 (dd, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,96 (s, 1H), 10,00 (s, 1H).

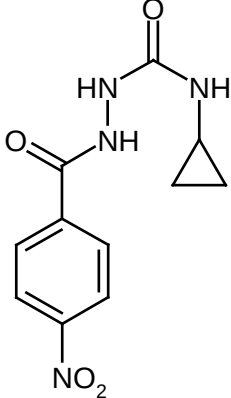
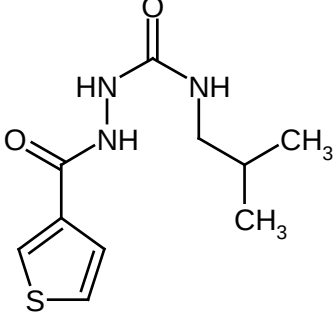
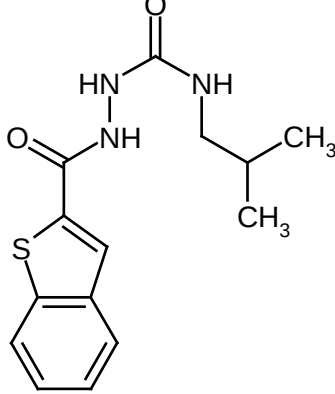
(continuación)

Nº ejemplo	Estructura	T _r de CL/EM [procedi- miento]	RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆)
19A		T _r = 1,63 min [7]	δ = 0,83 (d, 6H), 1,60 – 1,75 (m, 1H), 2,85 (t, 2H), 6,53 (t, 1H), 7,69, 7,71 (parte AA' de un sistema AA'BB', 2H), 7,80 (d a, 1H), 7,82, 7,84 (parte BB' de un sistema AA'BB', 2H), 10,20 (d a, 1H).
20A		T _r = 1,39 min [5]	δ = 0,83 (d, 6H), 1,60 – 1,74 (m, 1H), 2,85 (t, 2H), 6,49 (t a, 1H), 7,17 (t, 1H), 7,77 – 7,85 (m, 3H), 10,13 (s, 1H).
21A		T _r = 1,99 min [8]	δ = 0,82 (d, 6H), 1,59 – 1,74 (m, 1H), 2,84 (t, 2H), 6,53 (t a, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,85 (s, 1H), 10,23 (s, 1H).

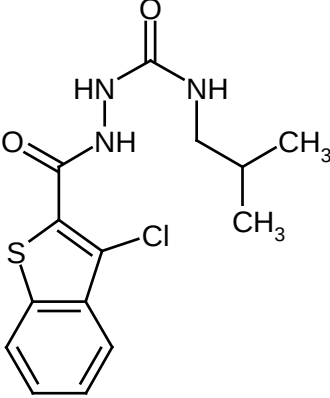
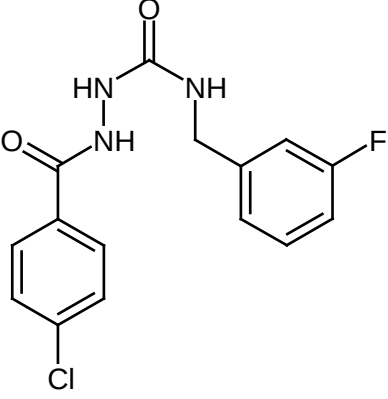
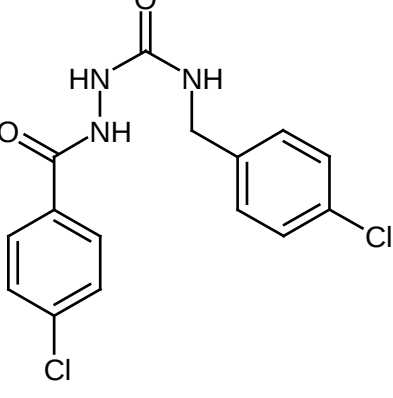
(continuación)

N° ejemplo	Estructura	T _r de CL/EM [procedi- miento]	RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆)
22A		T _r = 1,97 min [8]	δ = 4,28 (d, 2H), 7,03 – 7,19 (m, 3H), 7,24 – 7,32 (m, 1H), 7,37 (t, 1H), 7,56, 7,58 (parte AA' de un sistema AA'BB', 2H), 7,91, 7,93 (parte BB' de un sistema AA'BB', 2H), 8,08 (s, 1H), 10,29 (s, 1H).
23A		T _r = 1,97 min [5]	δ = 1,36 (d, 3H), 4,81 (dc, 1H), 6,93 (d, 1H), 7,18 – 7,25 (m, 1H), 7,28 – 7,35 (m, 4H), 7,55, 7,58 (parte AA' de un sistema AA'BB', 2H), 7,88 (s a, 1H), 7,89, 7,91 (parte BB' de un sistema AA'BB', 2H), 10,22 (s, 1H).
24A		T _r = 1,01 min [7]	

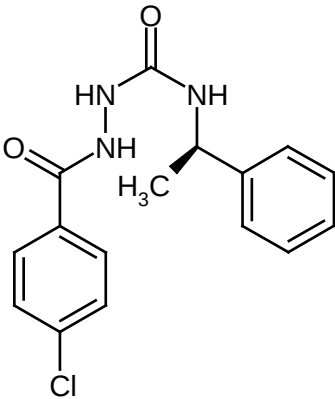
(continuación)

N° ejemplo	Estructura	T _r de CL/EM [procedi- miento]	RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆)
25A		T _r = 1,50 min [7]	
26A		T _r = 1,21 min [7]	
27A		T _r = 2,10 min [8]	

(continuación)

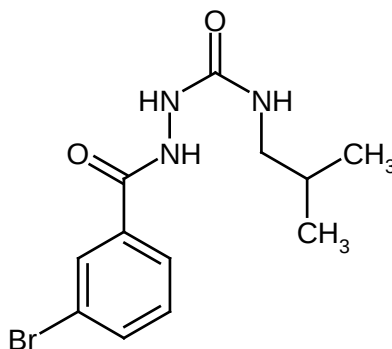
N° ejemplo	Estructura	T _r de CL/EM [procedi- miento]	RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆)
28A		T _r = 1,78 min [5]	
29A		T _r = 2,00 min [8]	
30A		T _r = 2,06 min [5]	

(continuación)

Nº ejemplo	Estructura	T _r de CL/EM [procedimiento]	RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆)
31A		T _r = 1,97 min [5]	

Ejemplo 32A

2-(3-Bromobenzoyl)-N-isobutilhidrazincarboxamida



5

Se disponen 5,00 g (23,3 mmol) de hidrazida del ácido 3-bromobenzoico a temperatura ambiente en 50 ml de tetrahidrofurano. Se añaden gota a gota continuamente a esta suspensión con agitación 2,70 g (27,2 mmol) de isobutylisocianato disueltos en 10 ml de tetrahidrofurano. Primeramente se agita adicionalmente la mezcla a temperatura ambiente y después se deja en reposo durante una noche. Se separa por filtración el precipitado formado después de la adición de 100 ml de dietiléter, y se lava posteriormente con dietiléter. Se obtiene así una primera cantidad de 1,42 g (19 % d. t.) del compuesto objetivo. Se concentran las aguas madre, se suspende de nuevo el residuo en dietiléter y se filtra. Después de lavar con dietiléter y secar al vacío, permanecen 5,62 g adicionales (77 % d. t.) del compuesto objetivo.

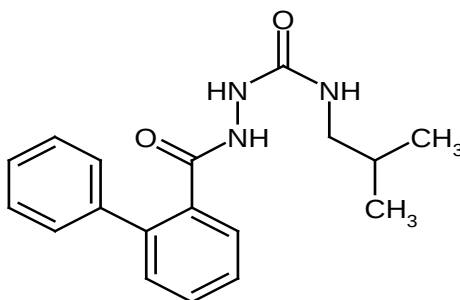
10

CL/EM [procedimiento 5]: T_r = 1,78 min

15 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 0,83 (d, 6H), 2,85 (t, 2H), 6,56 (t a, 1H), 7,46 (t, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,88 (d, 1H), 8,07 (s, 1H), 10,22 (s, 1H).

Ejemplo 33A

2-(2-Fenilbenzoil)-N-isobutilhidrazincarboxamida

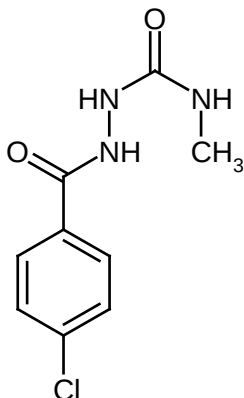


5 Se dispone 1,00 g (4,71 mmol) de hidrazida del ácido 2-fenilbenzoico a temperatura ambiente en 10 ml de tetrahidrofurano. Se añaden gota a gota continuamente con agitación 0,51 g (5,15 mmol) de isobutylisocianato disueltos en 2 ml de tetrahidrofurano. Primeramente se agita adicionalmente la mezcla a temperatura ambiente y después se deja en reposo durante una noche. La adición de un volumen igual de dietiléter y de 10 ml de ciclohexano conduce a la separación de una pequeña cantidad de un sólido, que se separa por filtración y se desecha. La concentración del filtrado proporciona 1,53 g (aprox.. 100 % d. t.) de un producto ligeramente húmedo de THF, que se sigue usando como tal.

CL/EM [procedimiento 8]: $T_r = 2,1$ min.

Ejemplo 34A

10 2-(4-Clorobenzoil)-*N*-metilhidrazincarboxamida



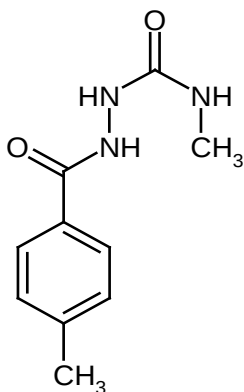
15 Se añaden consecutivamente 575 mg (2,93 mmol) de metilcarbamato de 4-nitrofenilo, así como 417 mg (3,22 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina, a 500 mg (2,93 mmol) de hidrazida del ácido 4-clorobenzoico en 15 ml de diclorometano, y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante una noche. Se concentra, se purifica el residuo mediante HPLC preparativa [procedimiento 9] y se obtienen así 410 mg (61 % d.t.) del compuesto objetivo.

CL/EM [procedimiento 5]: $T_r = 1,24$ min

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 2,57$ (d, 3H), 6,45 (d a, 1H), 7,56, 7,58 (parte AA' de un sistema AA'BB', 2H), 7,89 (s a, 1H), 7,89, 7,91 (parte BB' de un sistema AA'BB', 2H), 10,19 (s, 1H).

Ejemplo 35A

20 *N*-Metil-2-(4-metilbenzoil)hidrazincarboxamida

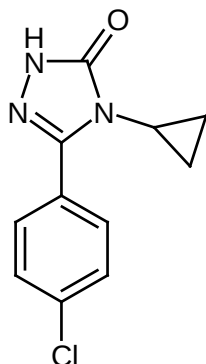


25 Se añaden 653 mg (3,33 mmol) de metilcarbamato de 4-nitrofenilo y 473 mg (3,22 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina a 500 mg (3,33 mmol) de hidrazida del ácido 4-metilbenzoico en 15 ml de diclorometano y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante una noche. Se extrae el precipitado formado mediante filtración, se lava con dietiléter y se seca al vacío. Se obtienen así 602 mg (87 % d.t.) del compuesto objetivo.

CL/EM [procedimiento 7]: $T_r = 0,94$ min.

Ejemplo 36A

5-(4-Clorofenil)-4-ciclopropil-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-ona



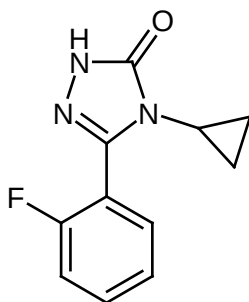
Se calientan a reflujo 14,65 g (57,7 mmol) de 2-(4-clorobenzoyl)-*N*-ciclopropilhidrazincarboxamida del ejemplo 2A en 60 ml de lejía de sosa 2 N durante una noche. Después de enfriar, se acidifica a pH 1 con ácido clorhídrico 2 N y se extrae la mezcla con acetato de etilo. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra. Se agita el residuo con diclorometano, se separa por filtración el precipitado formado, se lava posteriormente con diclorometano y se seca al vacío. Se obtienen así 10,9 g (69 % d.t.) del compuesto objetivo.

CL/EM [procedimiento 7]: $T_r = 1,57$ min

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 0,50 - 0,62$ (m, 2H), $0,79 - 0,93$ (m, 2H), $3,10$ (dddd, 1H), $7,57, 7,59$ (parte AA' de un sistema AA'BB', 2H), $7,79, 7,81$ (parte BB' de un sistema AA'BB', 2H), $11,85$ (s, 1H).

Ejemplo 37A

4-Ciclopropil-5-(2-fluorofenil)-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-ona

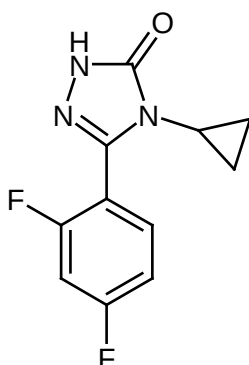


Se calientan a reflujo 0,89 g (3,75 mmol) de 2-(2-fluorobenzoyl)-*N*-ciclopropilhidrazincarboxamida del ejemplo 3A en 3,75 ml de lejía de sosa 2 N durante aproximadamente 45 h. Para completar la reacción se añaden posteriormente además 5 ml de lejía de sosa 6 N y se calienta otra vez a reflujo durante 6 h. Después de enfriar, se acidifica con ácido clorhídrico 1 N con agitación y se extrae la mezcla de reacción tres veces con acetato de etilo. Se secan las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de magnesio y se concentran. Se obtienen así 0,74 g (73 % d.t.) del compuesto objetivo, que se hace reaccionar posteriormente sin purificación adicional.

CL/EM [procedimiento 4]: $T_r = 1,66$ min.

Ejemplo 38A

4-Ciclopropil-5-(2,4-difluorofenil)-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-ona



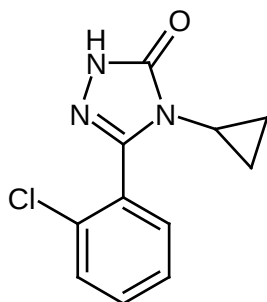
Se calienta a reflujo 1,00 g (3,92 mmol) de *N*-ciclopropil-2-(2,4-difluorobenzoyl)hidrazincarboxamida del ejemplo 5A

en 4 ml de lejía de sosa 4 N durante 28 h. Después de enfriar, se acidifica aproximadamente a pH 2 con ácido clorhídrico 2 N, se diluye con agua y se extrae con acetato de etilo. Se secan las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de magnesio, se filtran, se concentran y se seca el residuo al vacío. Se obtienen así 0,415 g (31 % d.t.) del compuesto objetivo, que se hace reaccionar posteriormente como tal.

- 5 CL/EM [procedimiento 7]: $T_r = 1,38$ min.

Ejemplo 39A

5-(2-Clorofenil)-4-ciclopropil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



- 10 Se calientan a reflujo 7,00 g (27,6 mmol) de 2-(2-clorobenzil)-N-ciclopropilhidrazincarboxamida del ejemplo 10A en 30 ml de lejía de sosa 3 N durante aproximadamente 60 h (control de la reacción mediante analítica CL/EM). Después de enfriar, se acidifica con ácido clorhídrico 1 N y se extrae la mezcla tres veces con acetato de etilo. Se lavan las fases orgánicas combinadas dos veces con disolución saturada de hidrogenocarbonato de sodio, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran. Se obtienen así 3,32 g (48 % d.t.) del compuesto objetivo

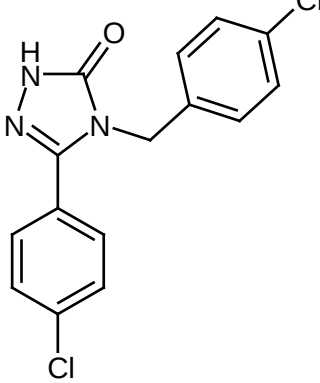
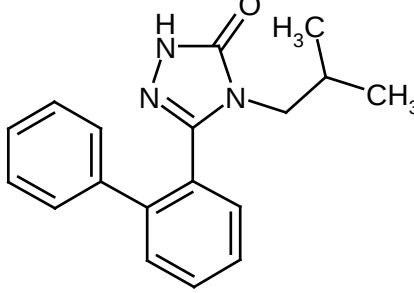
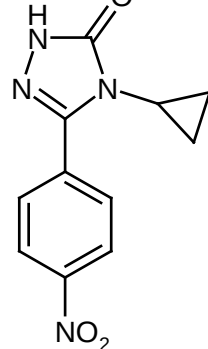
CL/EM [procedimiento 7]: $T_r = 1,38$ min

- 15 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 0,49 - 0,56$ (m, 2H), $0,60 - 0,67$ (m, 2H), $2,80$ (dddd, 1H), $7,46 - 7,67$ (m, 4H), $11,86$ (s a, 1H).

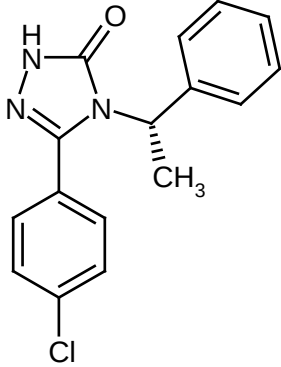
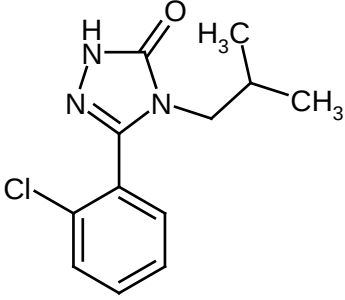
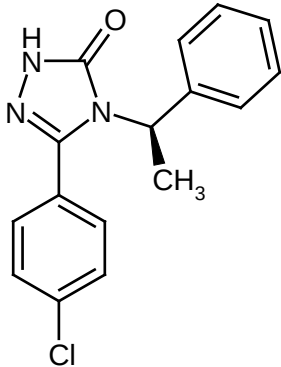
Se obtienen de modo análogo:

Nº ejemplo	Estructura	T_r de CL/EM [procedimiento]	RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6)
40A		$T_r = 1,97$ min [7]	$\delta = 4,97$ (s, 2H), $7,02$ (t, 1H), $7,10$ (t, 1H), $7,13$ (t, 1H), $7,29$ (c, 1H), $7,53$ (centro de un sistema AA'BB', 4H), $12,15$ (s, 1H).
41A		$T_r = 1,98$ min [7]	$\delta = 4,94$ (s, 2H), $6,90$ (t, 1H), $7,08$ (td, 1H), $7,35$ (dt, 1H), $7,53$ (centro de un sistema AA'BB', 4H), $12,19$ (s, 1H).

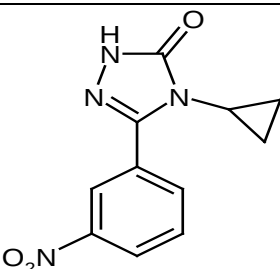
(continuación)

N° ejemplo	Estructura	T _r de CL/EM [procedi- miento]	RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆)
42A		T _r = 2,33 min [8]	
43A		T _r = 2,17 min [5]	
44A		T _r = 2,01 min [8]	

De modo análogo, se obtienen después de purificación adicional mediante HPLC preparativa [procedimiento 9]:

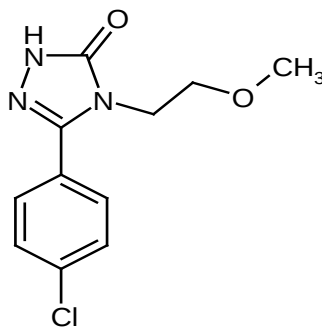
N° ejemplo	Estructura	T _r de CL/EM [procedimiento]	RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆)
45A		T _r = 2,21 min [5]	δ = 1,76 (d, 3H), 5,19 (c, 1H), 7,18 – 7,36 (m, 5H), 7,36, 7,38 (parte AA' de un sistema AA'BB', 2H), 7,53, 7,55 (parte BB' de un sistema AA'BB', 2H), 12,00 (s, 1H).
46A		T _r = 1,70 min [7]	δ = 0,66 (d, 6H), 1,57 – 1,73 (m, 1H), 3,26 (d, 2H), 7,48 – 7,55 (m, 1H), 7,57 – 7,64 (m, 2H), 7,64 – 7,69 (m, 1H), 12,00 (s, 1H).
47A		T _r = 2,21 min [5]	

(continuación)

Nº ejemplo	Estructura	T _r de CL/EM [procedimiento]	RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆)
48A		T _r = 1,60 min [8]	

Ejemplo 49A

5-(4-Clorofenil)-4-(2-metoxietil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



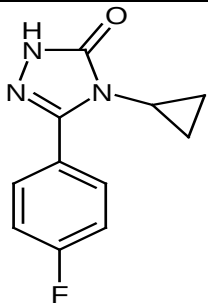
5

Se calientan a reflujo 1,28 g (4,71 mmol) de 2-(4-clorobenzil)-N-(2-metoxietil)hidrazincarboxamida del ejemplo 13A en 10 ml de lejía de sosa 3 N durante una noche. Después de enfriar, se acidifica con enfriamiento con ácido clorhídrico 1 N a aproximadamente pH 2,5, se separa por filtración el precipitado formado y se seca al vacío. Se obtienen así 1,09 g (92 % d.t.) del compuesto objetivo, que se hace reaccionar sin purificación adicional.

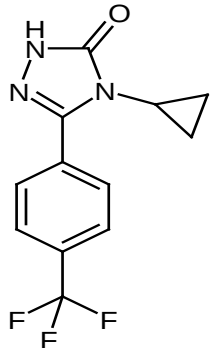
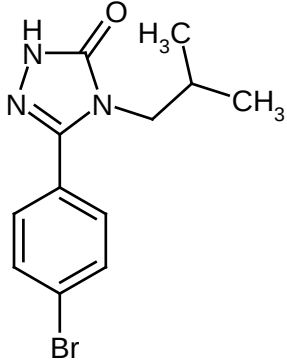
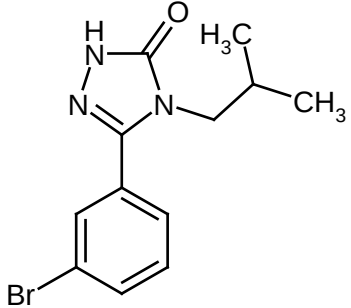
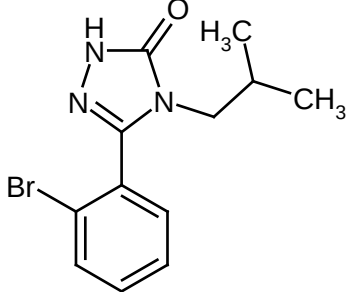
10 CL/EM [procedimiento 7]: T_r = 1,53 min

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 3,11 (s, 3H), 3,45 (t, 2H), 3,83 (t, 2H), 7,58, 7,60 (parte AA' de un sistema AA'BB', 2H), 7,70, 7,72 (parte BB' de un sistema AA'BB', 2H), 11,98 (s, 1H).

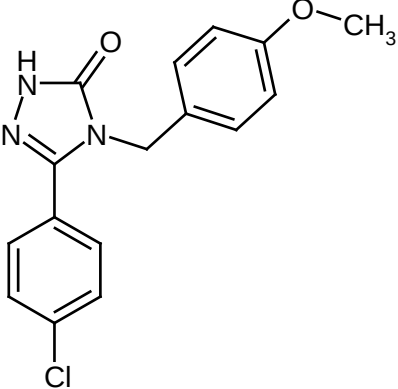
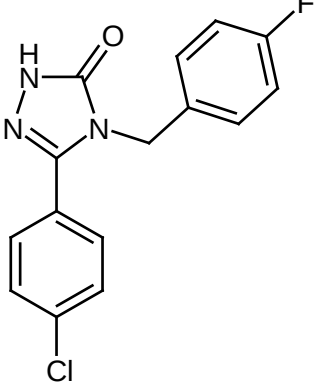
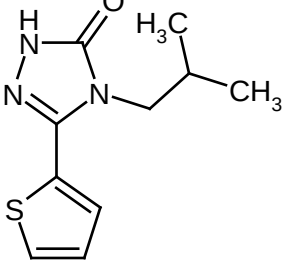
Se obtienen análogamente:

Nº ejemplo	Estructura	T _r de CL/EM [procedimiento]	RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆)
50A		T _r = 1,61 min [8]	δ = 0,48 – 0,62 (m, 2H), 0,77 – 0,91 (m, 2H), 3,08 (dddd, 1H), 7,35 (t, 2H), 7,81 (dd, 2H), 11,77 (s, 1H).

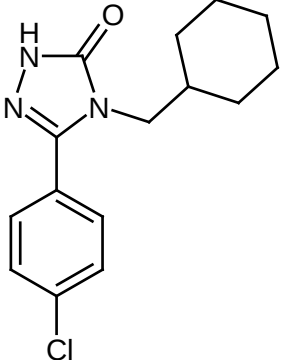
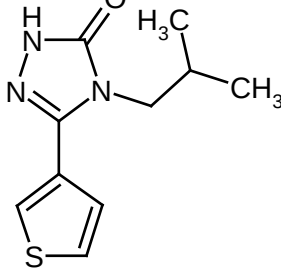
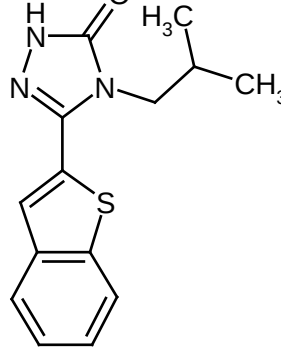
(continuación)

Nº ejemplo	Estructura	T _r de CL/EM [procedimiento]	RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆)
51A		T _r = 1,94 min [8]	δ = 0,51 – 0,64 (m, 2H), 0,80 – 0,95 (m, 2H), 3,15 (dddd, 1H), 7,87, 7,89 (parte AA' de un sistema AA'BB', 2H), 8,01, 8,03 (parte BB' de un sistema AA'BB', 2H), 11,99 (s, 1H).
52A		T _r = 2,27 min [4]	δ = 0,68 (d, 6H), 1,58 – 1,73 (m, 1H), 3,55 (d, 2H), 7,60, 7,62 (parte AA' de un sistema AA'BB', 2H), 7,72, 7,74 (parte BB' de un sistema AA'BB', 2H), 11,96 (s, 1H).
53A		T _r = 1,88 min [7]	δ = 0,69 (d, 6H), 1,57 – 1,73 (m, 1H), 3,55 (d, 2H), 7,49 (t, 1H), 7,67 (d a, 1H), 7,74 (d a, 1H), 7,85 (t, 1H), 11,98 (s a, 1H).
54A		T _r = 1,75 min [7]	δ = 0,68 (d, 6H), 1,57 – 1,73 (m, 1H), 3,24 (d, 2H), 7,48 – 7,61 (m, 3H), 7,77 – 7,85 (m, 1H), 11,90 (s, 1H).

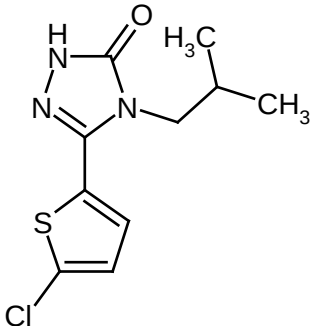
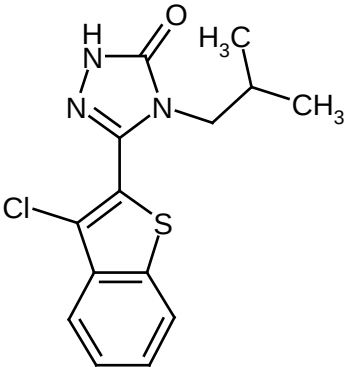
(continuación)

Nº ejemplo	Estructura	T _r de CL/EM [procedi- miento]	RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆)
55A		T _r = 2,10 min [5]	δ = 3,69 (s, 3H), 4,86 (s, 2H), 6,83, 6,85 (parte AA' de un sistema AA'BB', 2H), 6,96, 6,99 (parte BB' de un sistema AA'BB', 2H), 7,54 (centro de un sistema AA'BB', 4H), 12,11 (s a, 1H).
56A		T _r = 2,22 min [8]	δ = 4,91 (s, 2H), 7,07 – 7,16 (m, 4H), 7,53 (s, 4H), 12,16 (s a, 1H).
57A		T _r = 1,56 min [7]	δ = 0,80 (d, 6H), 1,79 – 1,94 (m, 1H), 3,64 (d, 2H), 7,21 (dd, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 11,96 (s, 1H).

(continuación)

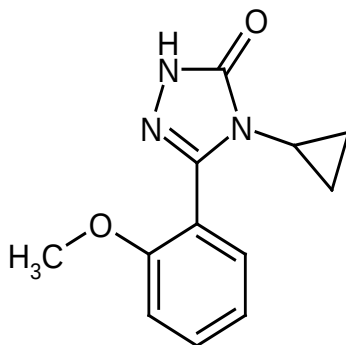
Nº ejemplo	Estructura	T _r de CL/EM [procedi- miento]	RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆)
58A	 <chem>O=C1N=CN(C1Cc2ccccc2)c3ccc(Cl)cc3</chem>	T _r = 2,18 min [7]	
59A	 <chem>CC(C)CN1C=NC(=O)N1c2ccsc2</chem>	T _r = 1,54 min [7]	
60A	 <chem>CC(C)CN1C=NC(=O)N1c2cc3ccccc3s2</chem>	T _r = 2,14 min [5]	

De modo análogo, se obtienen después de purificación adicional mediante HPLC preparativa [procedimiento 12]:

Nº ejemplo	Estructura	T _r de CL/EM [procedimiento]
61A		T _r = 1,88 min [7]
62A		T _r = 2,45 min [8]

Ejemplo 63A

4-Ciclopropil-5-(2-metoxifenil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



5

Se calientan a reflujo 700 mg (2,81 mmol) de *N*-ciclopropil-2-(2-metoxibenzoil)hidrazincarboxamida del ejemplo 14A en 10 ml de lejía de sosa 3 N durante una noche. Después de enfriar, se acidifica con ácido clorhídrico diluido a pH 5-6, se concentra la mezcla y se purifica el residuo mediante HPLC preparativa [procedimiento 12]. Se obtienen así 240 mg (37 % d.t.) del compuesto objetivo.

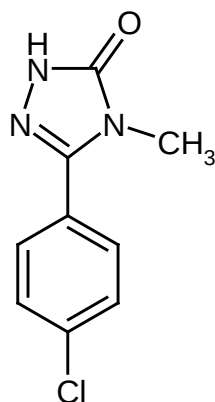
10 CL/EM [procedimiento 5]: T_r = 1,49 min

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 0,37 – 0,50 (m, 2H), 0,53 – 0,67 (m, 2H), 2,76 (dddd, 1H), 3,84 (s, 3H), 7,05 (t, 1H), 7,17 (t, 1H), 7,34 (dd, 1H), 7,53 (ddd, 1H), aprox. 11,5 - 12 (ancho, 1H).

15

Ejemplo 64A

5-(4-Clorofenil)-4-metil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



- 5 Se calientan a reflujo 400 mg (1,78 mmol) de 2-(4-clorobenzoil)-N-metilhidrazincarboxamida del ejemplo 34A en 7 ml de lejía de sosa 3 N durante una noche. Después de enfriar, se ajusta a pH aprox. 11 con disolución acuosa de ácido cítrico, se separa por filtración el precipitado formado, se lava con agua y se seca al vacío. Se obtienen así 350 mg (95 % d.t.) del compuesto objetivo.

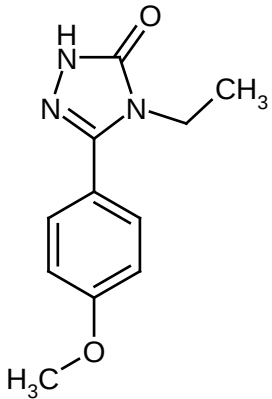
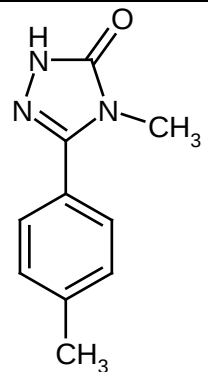
CL/EM [procedimiento 7]: $T_r = 1,39$ min

- 10 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 3,24$ (s, 3H), 7,59, 7,61 (parte AA' de un sistema AA'BB', 2H), 7,71, 7,73 (parte BB' de un sistema AA'BB', 2H), 11,96 (s, 1H).

Se obtienen análogamente:

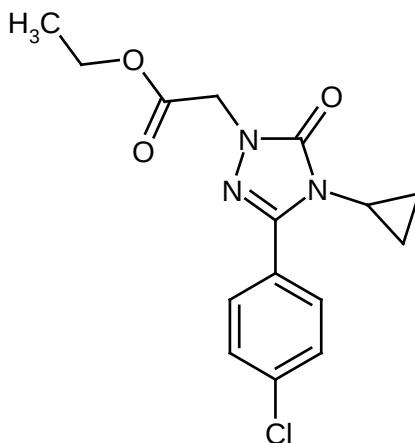
Nº ejemplo	Estructura	T_r de CL/EM [procedimiento]	RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6)
65A		$T_r = 1,55$ min [7]	$\delta = 1,08$ (t, 3H), 3,70 (c, 2H), 7,60, 7,62 (parte AA' de un sistema AA'BB', 2H), 7,66, 7,68 (parte BB' de un sistema AA'BB', 2H), 11,95 (s, 1H).

(continuación)

Nº ejemplo	Estructura	T _r de CL/EM [procedimiento]	RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆)
66A		T _r = 1,53 min [8]	
67A		T _r = 1,30 min [7]	

Ejemplo 68A

Éster etílico del ácido [3-(4-clorofenil)-4-ciclopropil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]acético

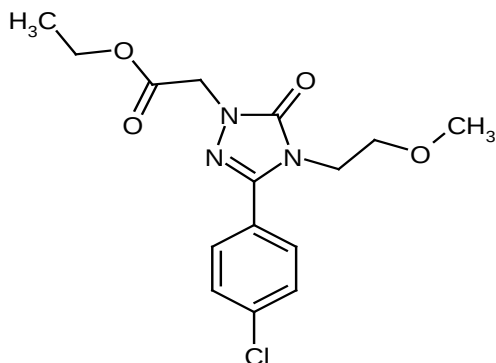


- 5 Se añaden 586 mg (4,24 mmol) de carbonato de potasio a 500 mg (2,12 mmol) de 5-(4-clorofenil)-4-ciclopropil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona del ejemplo 36A y 260 mg (2,12 mmol) de éster etílico del ácido cloroacético en 10 ml de acetonitrilo, y se calienta a reflujo con agitación la mezcla durante 2 horas. Se concentra después, se extrae el residuo recogido en agua con diclorometano, se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se concentra de nuevo. Después de purificar mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: en primer lugar diclorometano, después diclorometano/metanol 100:1), se obtienen 448 mg (66 % d.t.) del compuesto objetivo.

EM [Clpos]: m/z = 339 (M+NH₄)⁺, 322 (M+H)⁺RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 0,50 – 0,64 (m, 2H), 0,83 – 0,97 (m, 2H), 1,21 (t, 3H), 3,21 (dddd, 1H), 4,15 (c, 2H), 4,62 (s, 2H), 7,59, 7,61 (parte AA' de un sistema AA'BB', 2H), 7,81, 7,83 (parte BB' de un sistema AA'BB', 2H).

Ejemplo 69A

Éster etílico del ácido [3-(4-clorofenil)-4-(2-metoxietil)-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]acético



- 5 Se añaden 527 mg (4,30 mmol) de éster etílico del ácido cloroacético a 1,09 g (4,30 mmol) de 5-(4-clorofenil)-4-(2-metoxietil)-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-ona del ejemplo 49A y 1,19 g (8,59 mmol) de carbonato de potasio en 20 ml de acetonitrilo, y se calienta a reflujo la mezcla con agitación durante 3 horas. Después de purificar el producto bruto obtenido mediante HPLC preparativa [procedimiento 9], se obtienen 810 mg (42 % d.t.) del compuesto objetivo.

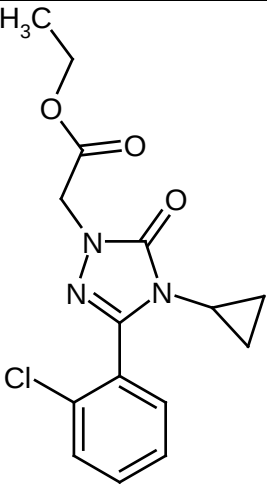
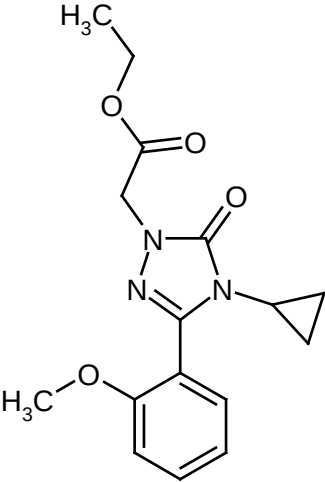
CL/EM [procedimiento 5]: $T_r = 2,16$ min

- 10 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 1,21$ (t, 3H), 3,11 (s, 3H), 3,47 (t, 2H), 3,89 (t, 2H), 4,16 (c, 2H), 4,67 (s, 2H), 7,60, 7,63 (parte AA' de un sistema AA'BB', 2H), 7,72, 7,74 (parte BB' de un sistema AA'BB', 2H).

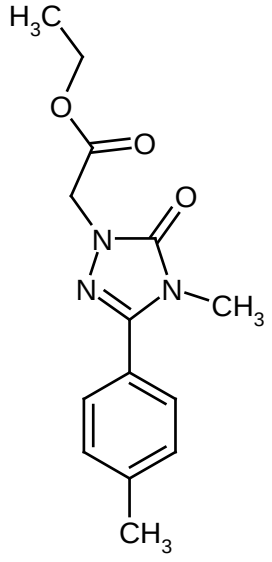
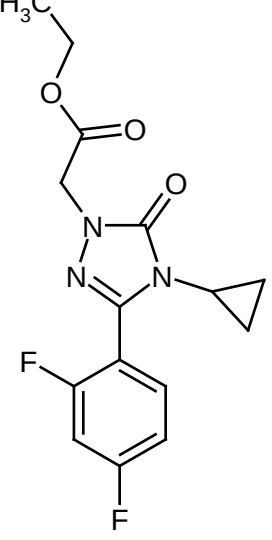
De modo análogo, se obtienen después de purificación mediante HPLC preparativa [procedimiento 11]:

Nº ejemplo	Estructura	T_r de CL/EM o HPLC, EM [procedimiento]	RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6)
70A		$T_r = 1,74$ min [7]	$\delta = 0,45 - 0,68$ (m, 2H), 0,68 – 0,82 (m, 2H), 1,21 (t, 3H), 2,92 – 3,00 (m, 1H), 4,15 (c, 2H), 4,63 (s, 2H), 7,35 – 7,47 (m, 2H), 7,59 – 7,69 (m, 2H).

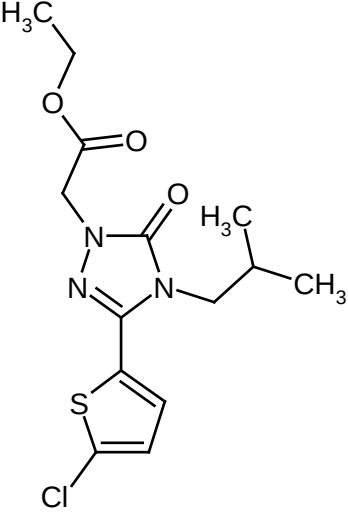
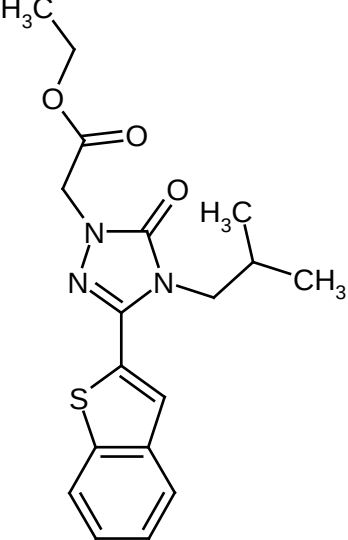
(continuación)

Nº ejemplo	Estructura	T _r de CL/EM o HPLC, EM [procedimiento]	RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆)
71A		T _r = 1,84 min [7]	δ = 0,48 – 0,61 (m, 2H), 0,61 – 0,75 (m, 2H), 1,21 (t, 3H), 2,90 (dddd, 1H), 4,15 (c, 2H), 4,62 (s, 2H), 7,49 – 7,55 (m, 1H), 7,58 – 7,70 (m, 3H).
72A		HPLC [2]: T _r = 4,04 min; EM [ESIpos]: m/z = 318 (M+H) ⁺	δ = 0,38 – 0,52 (m, 2H), 0,58 – 0,72 (m, 2H), 1,21 (t, 3H), 2,86 (dddd, 1H), 3,86 (s, 3H), 4,15 (c, 2H), 4,58 (s, 2H), 7,06 (t, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,33 (dd, 1H), 7,56 (ddd, 1H).

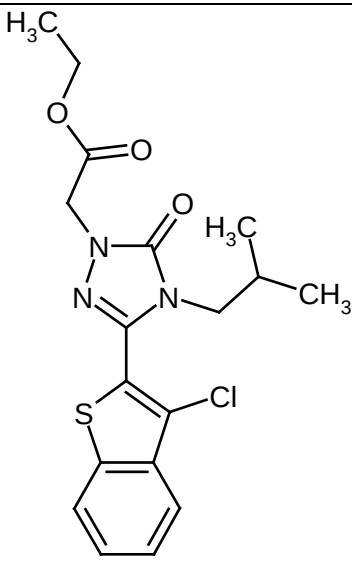
(continuación)

Nº ejemplo	Estructura	T _r de CL/EM o HPLC, EM [procedimiento]	RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆)
73A		HPLC [1]: T _r = 4,11 min; EM [Clpos]: m/z = 293 (M+NH ₄) ⁺ , 276 (M+H) ⁺	δ = 1,21 (t, 3H), 2,38 (s, 3H), 3,30 (s, 3H), 4,16 (c, 2H), 4,65 (s, 2H), 7,35, 7,37 (parte AA' de un sistema AA'BB', 2H), 7,58, 7,60 (parte BB' de un sistema AA'BB', 2H).
74A		T _r = 1,83 min [7]	

Se obtienen de modo análogo después de purificación mediante HPLC preparativa [procedimiento 12]:

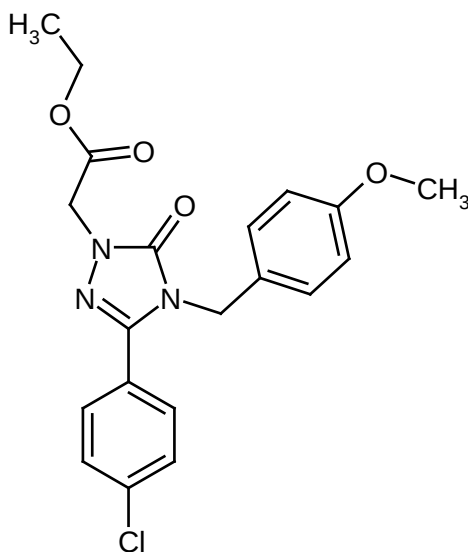
Nº ejemplo	Estructura	T _r de CL/EM [procedi- miento]
75A	 <chem>COCC(=O)CN1C(=O)N(C(C)C)C=N1c2cc(Cl)sc2</chem>	T _r = 2,36 min [7]
76A	 <chem>COCC(=O)CN1C(=O)N(C(C)C)C=N1c2c3ccccc3sc2</chem>	T _r = 2,43 min [7]

(continuación)

Nº ejemplo	Estructura	T _r de CL/EM [procedimiento]
77A		T _r = 2,56 min [7]

Ejemplo 78A

Éster etílico del ácido [3-(4-clorofenil)-4-(4-metoxifenilmetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]acético

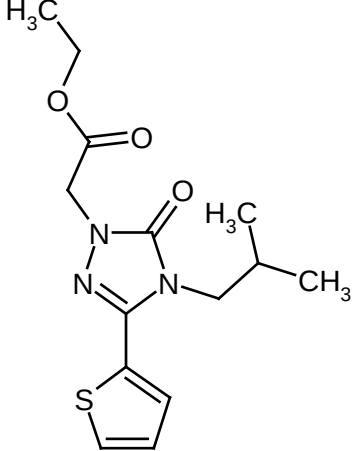
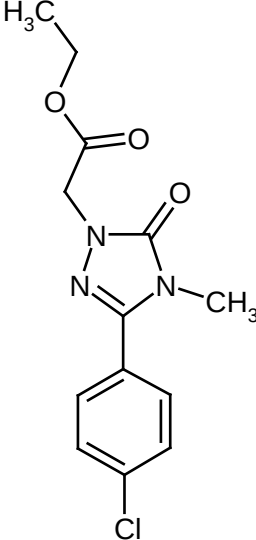


- 5 Se añaden 2,54 g (18,4 mmol) de carbonato de potasio a 2,90 g (9,18 mmol) de 5-(4-clorofenil)-4-(4-metoxifenilmetil)-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-ona del ejemplo 55A y 1,13 g (9,18 mmol) de éster etílico del ácido cloroacético en 60 ml de acetonitrilo, y se calienta a reflujo con agitación durante una noche. Después se concentra, se reparte el residuo entre acetato de etilo y agua y se extrae la fase acuosa tres veces con acetato de etilo. Concentrando las fases orgánicas combinadas y secandolas sobre sulfato de magnesio se obtienen 3,58 g (97 % d.t.) del compuesto objetivo.

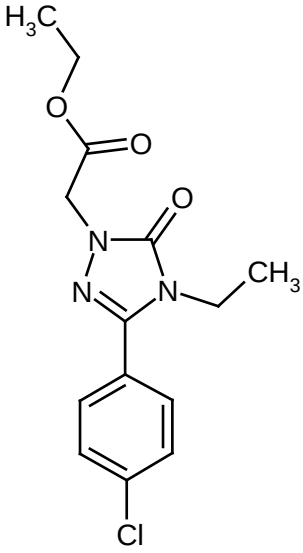
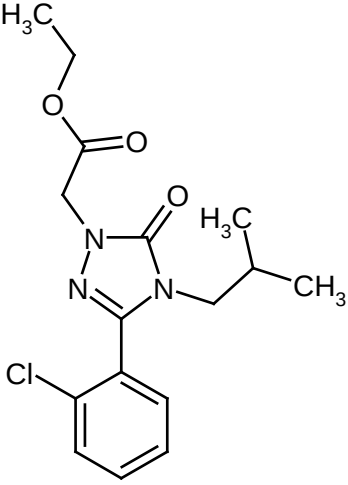
CL/EM [procedimiento 8]: T_r = 2,54 min

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,22 (t, 3H), 3,70 (s, 3H), 4,18 (c, 2H), 4,73 (s, 2H), 4,94 (s, 2H), 6,83, 6,85 (parte AA' de un sistema AA'BB', 2H), 6,97, 6,99 (parte BB' de un sistema AA'BB', 2H), 7,55 (centro de un sistema AA'BB', 4H).

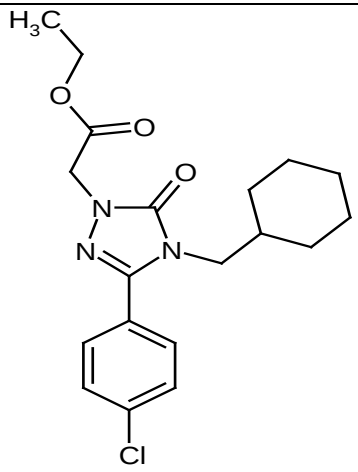
- 15 Se obtienen análogamente:

N° ejemplo	Estructura	T _r de CL/EM [procedi- miento]	RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆)
79A		T _r = 3,51 min [3]	δ = 0,81 (d, 6H), 1,20 (t, 3H), 1,80 – 1,95 (m, 1H), 3,71 (d, 2H), 4,15 (c, 2H), 4,67 (s, 2H), 7,24 (dd, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,80 (d, 1H).
80A		T _r = 1,84 min [7]	

(continuación)

N° ejemplo	Estructura	T _r de CL/EM [procedi- miento]	RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆)
81A	 <chem>CCN1C(=O)N(CCC(=O)OC)N=C1c2ccc(Cl)cc2</chem>	T _r = 1,98 min [7]	
82A	 <chem>CC(C)N1C(=O)N(CCC(=O)OC)N=C1c2ccccc2Cl</chem>	T _r = 2,13 min [7]	

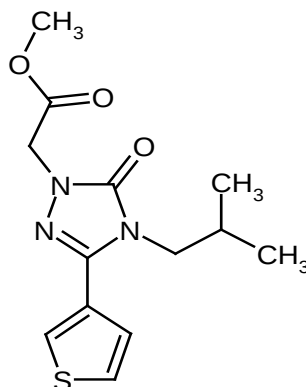
(continuación)

Nº ejemplo	Estructura	T _r de CL/EM [procedimiento]	RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆)
83A		T _r = 2,80 min [5]	

Se obtienen análogamente después de purificación adicional mediante HPLC preparativa [procedimiento 12]:

Ejemplo 84A

Éster metílico del ácido [4-isobutil-5-oxo-3-(3-tienil)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]acético

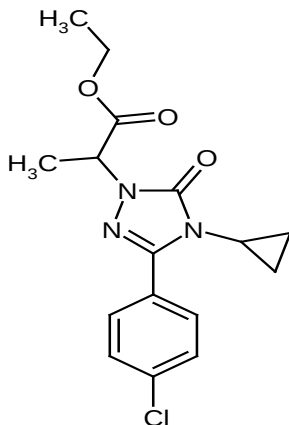


5

CL/EM [procedimiento 8]: T_r = 2,06 min.

Ejemplo 85A

Éster etílico del ácido *rac*-2-[3-(4-clorofenil)-4-ciclopropil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]propiónico



10 Se añaden 384 mg (2,12 mmol) de éster etílico del ácido 2-bromopropiónico y 1,38 g (4,24 mmol) de carbonato de cesio a 500 mg (2,12 mmol) de 5-(4-clorofenil)-4-ciclopropil-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-ona del ejemplo 36A en 5

ml de acetonitrilo y se calienta la mezcla de reacción durante una noche a 85 °C. Se concentra después al vacío, se reparte el residuo entre agua y diclorometano, se seca la fase orgánica separada sobre sulfato de sodio y se concentra de nuevo. Después de purificar el residuo mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: en primer lugar diclorometano, después diclorometano/metanol 200:1), se obtienen 729 mg (97 % d.t.) del compuesto objetivo.

HPLC [procedimiento 2]: $T_r = 4,47$ min

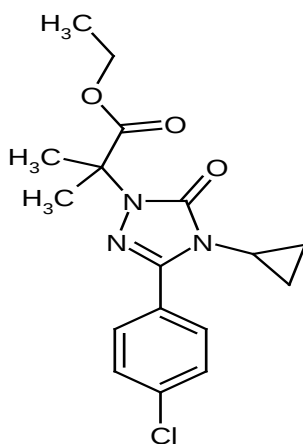
EM [CIpos]: $m/z = 353$ ($M+NH_4$)⁺, 336 ($M+H$)⁺

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 0,49 - 0,65$ (m, 2H), $0,84 - 0,96$ (m, 2H), $1,16$ (t, 3H), $1,56$ (d, 3H), $3,21$ (dddd, 1H), $4,12$ (c, 2H), $4,94$ (c, 1H), $7,59, 7,61$ (parte AA' de un sistema AA'BB', 2H), $7,81, 7,83$ (parte BB' de un sistema AA'BB', 2H).

Se obtiene análogamente después de purificación adicional mediante HPLC preparativa:

Ejemplo 86A

Éster etílico del ácido 2-[3-(4-clorofenil)-4-ciclopropil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]-2-metilpropiónico



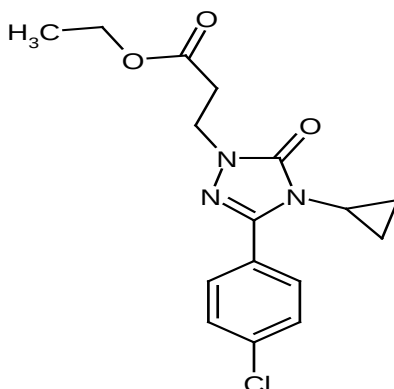
HPLC [procedimiento 2]: $T_r = 4,75$ min

EM [CIpos]: $m/z = 367$ ($M+NH_4$)⁺, 350 ($M+H$)⁺

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 0,48 - 0,61$ (m, 2H), $0,82 - 0,96$ (m, 2H), $1,15$ (t, 3H), $1,64$ (s, 6H), $3,17$ (dddd, 1H), $4,12$ (c, 2H), $7,59, 7,61$ (parte AA' de un sistema AA'BB', 2H), $7,81, 7,84$ (parte BB' de un sistema AA'BB', 2H).

Ejemplo 87A

Éster etílico del ácido 3-[3-(4-clorofenil)-4-ciclopropil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]propiónico



Se añaden 290 mg (2,12 mmol) de éster etílico del ácido 3-cloropropiónico y 586 mg (4,24 mmol) de carbonato de potasio a 500 mg (2,12 mmol) de 5-(4-clorofenil)-4-ciclopropil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona del ejemplo 36A en 5 ml de acetonitrilo, y se calienta la mezcla de reacción durante una noche a 85 °C. Se añaden 1,38 g (4,24 mmol) de carbonato de cesio y una punta de espátula de yoduro de potasio y se agita durante 4 h adicionales a 85 °C. Se concentra después al vacío, se reparte el residuo entre agua y diclorometano, se seca la fase orgánica separada sobre sulfato de sodio y se concentra de nuevo. Después de purificar el residuo mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: en primer lugar diclorometano, después diclorometano/metanol 100:1), se obtienen 580 mg (80 % d.t.) del compuesto objetivo.

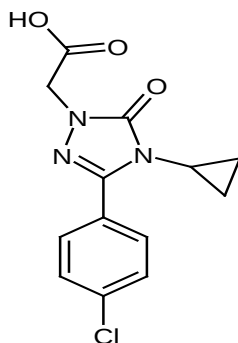
HPLC [procedimiento 2]: $T_r = 4,18$ min

EM [ESIpos]: $m/z = 336$ (M+H)⁺

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 0,50 - 0,63$ (m, 2H), $0,81 - 0,95$ (m, 2H), $1,15$ (t, 3H), $3,15$ (dddd, 1H), $2,72$ (t, 2H), $3,96$ (t, 2H), $4,05$ (c, 2H), $7,58, 7,60$ (parte AA' de un sistema AA'BB', 2H), $7,78, 7,80$ (parte BB' de un sistema AA'BB', 2H).

Ejemplo 88A

Ácido [3-(4-clorofenil)-4-ciclopropil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]acético



Procedimiento A:

10 Se disponen 4,84 g (15,0 mmol) de éster etílico del ácido [3-(4-clorofenil)-4-ciclopropil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]acético del ejemplo 69A en 12 ml de metanol y se agitan con 4 ml de lejía de potasa al 20 % durante 2 horas a temperatura ambiente. Se concentra y se ajusta a aproximadamente pH 1 con ácido clorhídrico 2 N. Se separa por filtración el sólido precipitado, se lava con agua y diclorometano y se seca a continuación al vacío. Se obtienen así 4,06 g (95 % d.t.) del compuesto objetivo.

15 EM [ESIpos]: $m/z = 294$ (M+H)⁺; [ESIneg]: $m/z = 292$ (M-H)⁻

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 0,50 - 0,64$ (m, 2H), $0,82 - 0,97$ (m, 2H), $3,20$ (dddd, 1H), $4,47$ (s, 2H), $7,58, 7,61$ (parte AA' de un sistema AA'BB', 2H), $7,81, 7,83$ (parte BB' de un sistema AA'BB', 2H).

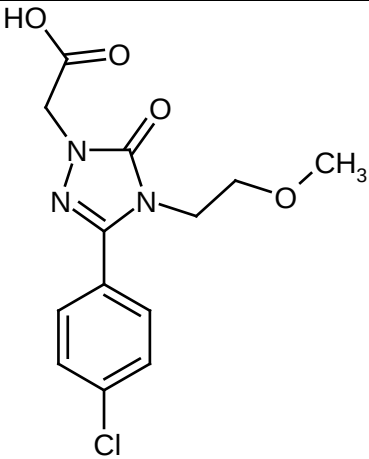
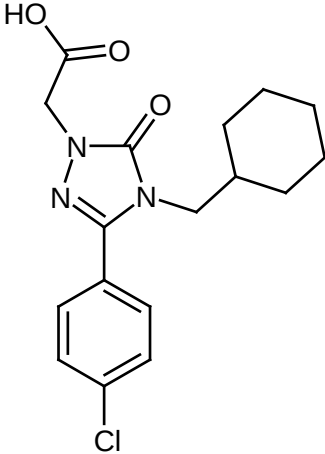
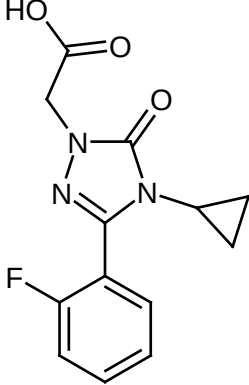
Procedimiento B:

20 Se añaden 364 mg (2,97 mmol) de éster etílico del ácido cloroacético a 700 mg (2,97 mmol) de 5-(4-clorofenil)-4-ciclopropil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona del ejemplo 49A y 821 mg (5,94 mmol) de carbonato de potasio en 14,6 ml de acetonitrilo y se calienta la mezcla a reflujo con agitación durante 3 horas. Se concentra después, se recoge en 10 ml de metanol, se añade 1 ml de lejía de potasa al 20 % y se agita durante 4 h a temperatura ambiente. Para el procesamiento, se diluye la mezcla de reacción con agua, se acidifica a pH 3 con ácido clorhídrico 2 N y después se extrae cinco veces con acetato de etilo. Se secan las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de magnesio y se concentran. Se obtienen así 684 mg (79 % d.t.) del compuesto objetivo.

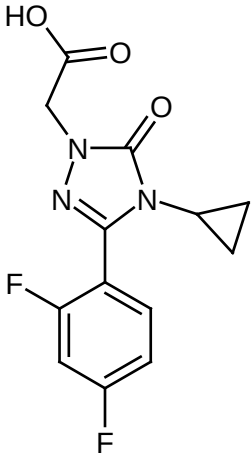
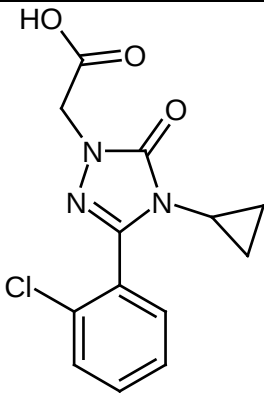
Se obtienen análogamente al ejemplo 88A / procedimiento A:

Nº ejemplo	Estructura	T_r de CL/EM [procedimiento]	RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆)
89A		$T_r = 2,01$ min [4]	$\delta = 0,68$ (d, 6H), $1,59 - 1,74$ (m, 1H), $4,55$ (s, 2H), $7,50 - 7,56$ (m, 1H), $7,57 - 7,71$ (m, 3H), $13,09$ (s a, 1H).

(continuación)

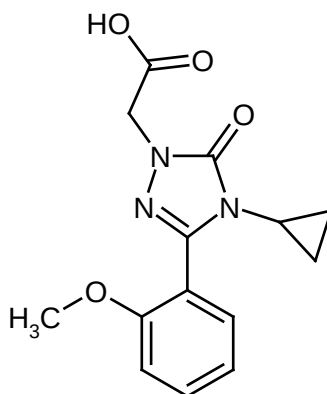
N° ejemplo	Estructura	T _r de CL/EM [procedi- miento]	RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆)
90A		T _r = 1,52 min [7]	δ = 3,11 (s, 3H), 3,47 (t, 2H), 3,89 (t, 2H), 4,54 (s, 2H), 7,60, 7,62 (parte AA' de un sistema AA'BB', 2H), 7,72, 7,75 (parte BB' de un sistema AA'BB', 2H), 13,13 (s a, 1H).
91A		T _r = 2,16 min [7]	δ = 0,67 – 0,80 (m, 2H), 0,93 – 1,10 (m, 3H), 1,35 – 1,63 (m, 6H), 3,64 (d, 2H), 4,55 (s, 2H), 7,60, 7,63 (parte AA' de un sistema AA'BB', 2H), 7,69, 7,71 (parte BB' de un sistema AA'BB', 2H), 13,11 (s a, 1H).
92A		T _r = 1,44 min [5]	

(continuación)

Nº ejemplo	Estructura	T _r de CL/EM [procedimiento]	RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆)
93A		T _r = 1,64 min [4]	
94A		T _r = 1,65 min [4]	

Ejemplo 95A

Ácido [4-ciclopropil-3-(2-metoxifenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]acético



5

Se disponen 140 mg (0,44 mmol) de éster etílico del ácido [4-ciclopropil-3-(2-metoxifenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]acético del ejemplo 72A en 0,3 ml de metanol y se agita con 0,12 ml de lejía de potasa al 20 % durante una noche a temperatura ambiente. Se concentra después y se ajusta aproximadamente a pH 1 con ácido clorhídrico 1 N. Se separa por filtración el sólido precipitado, se lava con dietiléter y se seca a continuación al vacío. Se obtienen así 81 mg (63 % d.t.) del compuesto objetivo.

10

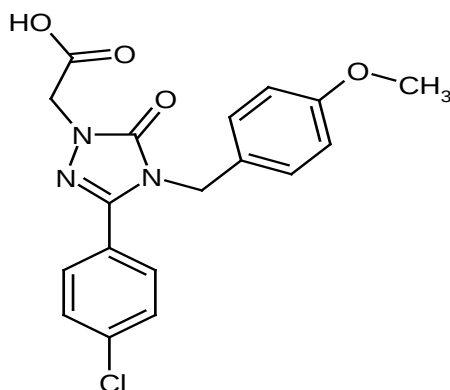
HPLC [procedimiento 1]: T_r = 3,61 min

EM [ESIpos]: $m/z = 290 (M+H)^+$; [ESIneg]: $m/z = 288 (M-H)^-$

RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 0,38 - 0,51$ (m, 2H), $0,57 - 0,72$ (m, 2H), $2,86$ (dddd, 1H), $3,86$ (s, 3H), $4,46$ (s, 2H), $7,06$ (t, 1H), $7,19$ (d, 1H), $7,33$ (d, 1H), $7,55$ (t, 1H), $13,07$ (s a, 1H).

Ejemplo 96A

- 5 Ácido [3-(4-clorofenil)-4-(4-metoxifenilmetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]acético



- 10 Se disponen 3,58 g (8,91 mmol) de éster etílico del ácido [3-(4-clorofenil)-4-(4-metoxifenilmetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]acético del ejemplo 78A en 40 ml de metanol y se agita con 4 ml de lejía de sosa al 20 % durante una noche a temperatura ambiente. Se ajusta a pH 6 con ácido clorhídrico 1 N y se purifica mediante HPLC preparativa [procedimiento 12]. Así se obtienen 2,71 g (81 % d.t.) del compuesto objetivo.

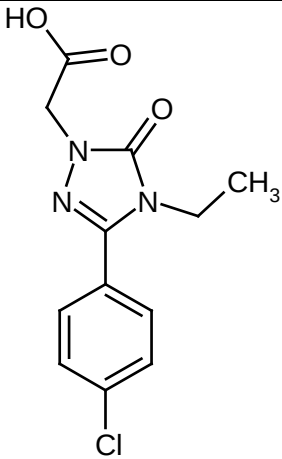
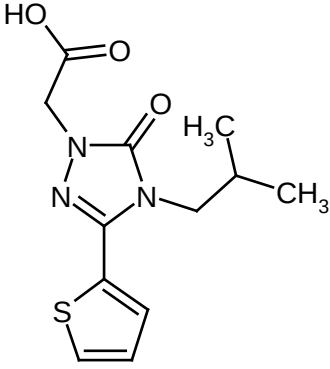
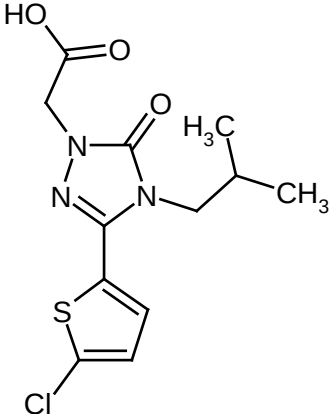
CL/EM [procedimiento 5]: $T_r = 1,94$ min

RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 3,70$ (s, 3H), $4,60$ (s, 2H), $4,93$ (s, 2H), $6,83$, $6,85$ (parte AA' de un sistema AA'BB', 2H), $6,98$, $7,00$ (parte BB' de un sistema AA'BB', 2H), $7,56$ (centro de un sistema AA'BB', 4H), $13,19$ (s a, 1H).

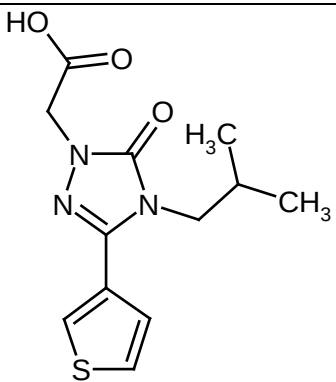
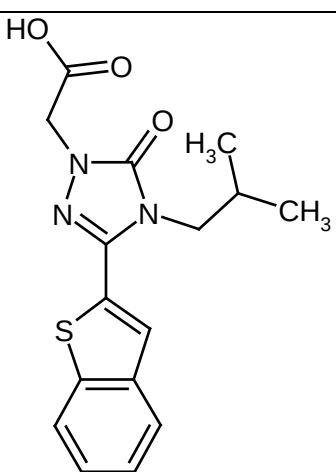
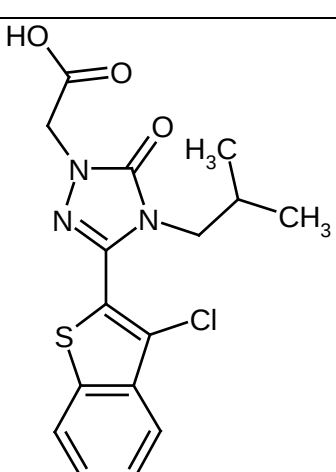
- 15 Se obtienen análogamente:

Nº ejemplo	Estructura	T_r de CL/EM [procedimiento]	RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6)
97A		$T_r = 1,56$ min [5]	$\delta = 3,29$ (s, 3H), $3,91$ (s, 2H), $7,58$, $7,60$ (parte AA' de un sistema AA'BB', 2H), $7,71$, $7,73$ (parte BB' de un sistema AA'BB', 2H).

(continuación)

Nº ejemplo	Estructura	T _r de CL/EM [procedi- miento]	RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆)
98A		T _r = 1,69 min [5]	δ = 1,11 (t, 3H), 3,75 (c, 2H), 3,92 (s, 2H), 7,59, 7,61 (parte AA' de un sistema AA'BB', 2H), 7,65, 7,67 (parte BB' de un sistema AA'BB', 2H).
99A		T _r = 1,55 min [7]	δ = 0,81 (d, 6H), 1,76 – 1,93 (m, 1H), 3,66 (d, 2H), 3,91 (s, 2H), 7,20 (dd, 1H), 7,52 (dd, 1H), 7,72 (dd, 1H).
100A		T _r = 2,32 min [8]	

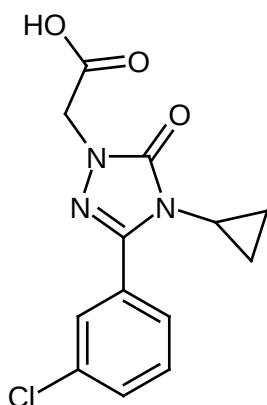
(continuación)

Nº ejemplo	Estructura	T _r de CL/EM [procedimiento]	RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆)
101A		T _r = 1,72 min [5]	
102A		T _r = 2,14 min [5]	
103A		T _r = 2,58 min [8]	

Se obtienen análogamente al ejemplo 88A / procedimiento B:

Ejemplo 104A

Ácido [3-(3-clorofenil)-4-ciclopropil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]acético

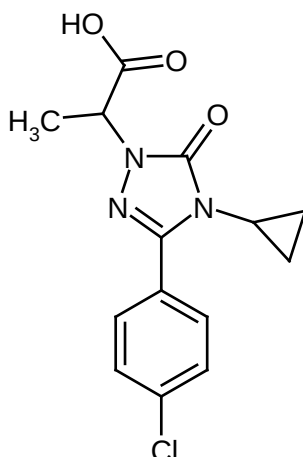


CL/EM [procedimiento 8]: $T_r = 1,92$ min

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 0,52 - 0,66$ (m, 2H), $0,82 - 0,97$ (m, 2H), $3,25$ (dddd, 1H), $7,56$ (t, 1H), $7,62$ (d a, 1H), $7,77$ (d, 1H), $7,83$ (s a, 1H), $13,17$ (s a, 1H).

5 **Ejemplo 105A**

Ácido *rac*-2-[3-(4-clorofenil)-4-ciclopropil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]propiónico



10 Se disponen 630 mg (1,88 mmol) de éster etílico del ácido *rac*-2-[3-(4-clorofenil)-4-ciclopropil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]propiónico del ejemplo 85A en 8 ml de metanol, se añaden 4 ml de lejía de potasa al 20 % y se agita durante 2 horas a temperatura ambiente. Se elimina el metanol al vacío, se acidifica el residuo acuoso con ácido clorhídrico 2 N, se extrae con diclorometano, se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se concentra al vacío. Se obtienen así 463 mg (80 % d.t.) del compuesto objetivo.

HPLC [procedimiento 2]: $T_r = 3,96$ min

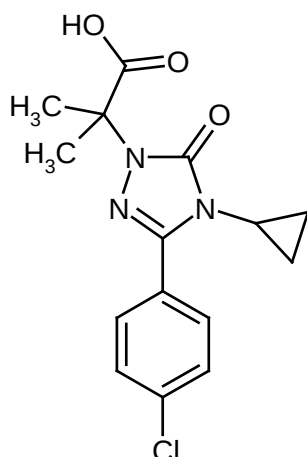
EM [ESIpos]: $m/z = 307$ ($M+H$) $^+$

15 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 0,47 - 0,68$ (m, 2H), $0,82 - 0,97$ (m, 2H), $1,54$ (d, 3H), $3,20$ (dddd, 1H), $4,83$ (c, 1H), $7,58$, $7,60$ (parte AA' de un sistema AA'BB', 2H), $7,81$, $7,83$ (parte BB' de un sistema AA'BB', 2H), $13,02$ (s, 1H).

Se obtiene análogamente:

Ejemplo 106A

Ácido 2-[3-(4-clorofenil)-4-ciclopropil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]-2-metilpropiónico



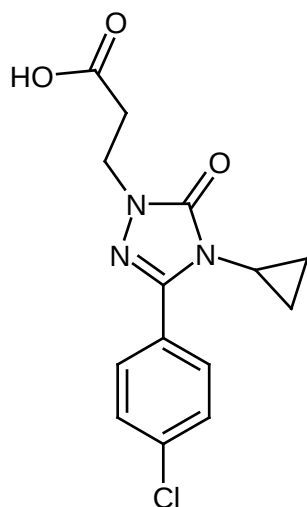
HPLC [procedimiento 2]: $T_r = 4,17$ min

EM [ESIpos]: $m/z = 322$ ($M+H$)⁺

5 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 0,48 - 0,61$ (m, 2H), $0,81 - 0,95$ (m, 2H), $1,64$ (s, 6H), $3,17$ (dddd, 1H), $7,58$, $7,60$ (parte AA' de un sistema AA'BB', 2H), $7,80$, $7,83$ (parte BB' de un sistema AA'BB', 2H), $12,88$ (s, 1H).

Ejemplo 107A

Ácido 3-[3-(4-clorofenil)-4-ciclopropil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]propiónico



10 Se disponen 560 mg (1,67 mmol) de éster etílico del ácido 3-[3-(4-clorofenil)-4-ciclopropil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]propiónico del ejemplo 87A en 1,5 ml de metanol, se añaden 0,5 ml de lejía de potasa al 20 % y se agita a temperatura ambiente durante 2 h. Se elimina el metanol al vacío, se acidifica el residuo acuoso a pH 1 con ácido clorhídrico 2 N y se aísla el precipitado obtenido mediante filtración. Se obtienen así 439 mg (73 % d. t.) del compuesto objetivo.

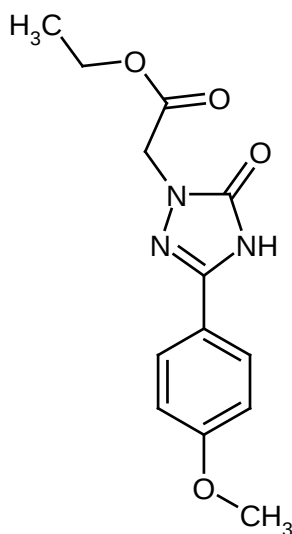
HPLC [procedimiento 2]: $T_r = 3,81$ min

15 EM [ESIpos]: $m/z = 308$ ($M+H$)⁺

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 0,50 - 0,63$ (m, 2H), $0,80 - 0,97$ (m, 2H), $2,66$ (t, 2H), $3,15$ (dddd, 1H), $3,92$ (t, 2H), $7,58$, $7,60$ (parte AA' de un sistema AA'BB', 2H), $7,78$, $7,80$ (parte BB' de un sistema AA'BB', 2H), $12,36$ (s, 1H).

Ejemplo 108A

Éster etílico del ácido [3-(4-metoxifenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]acético



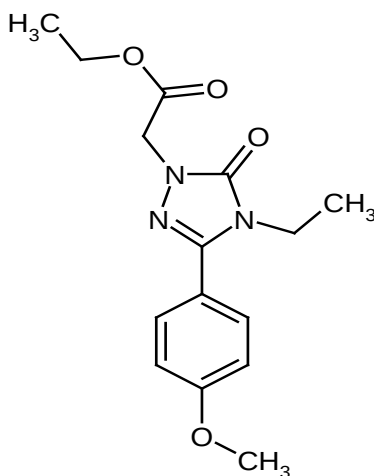
Se añaden 618 mg (4,00 mmol) de clorhidrato de éster etílico del ácido hidrazinoacético a 479 mg (2,00 mmol) de tioamida del ácido *N*-(etoxicarbonil)-4-metoxifenilcarboxílico [E.P. Papadopoulos, *J. Org. Chem.* **41** (6), 962-965 (1976)] en 10 ml de etanol, y se calienta a reflujo la mezcla durante 6 horas. Después de enfriar, se agita la suspensión resultante con dietiléter y se aísla el precipitado mediante filtración. La agitación de este producto bruto con agua, nueva filtración y secado al vacío proporciona 167 mg (30 % d.t.) del compuesto objetivo.

CL/EM [procedimiento 7]: $T_r = 1,54$ min

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 1,21$ (t, 3H), 3,81 (s, 3H), 4,16 (c, 2H), 4,57 (s, 2H), 7,04, 7,06 (parte AA' de un sistema AA'BB', 2H), 7,72, 7,74 (parte BB' de un sistema AA'BB', 2H), 12,20 (s, 1H).

Ejemplo 109A

Éster etílico del ácido 4-etil-[3-(4-metoxifenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]acético



Procedimiento A:

Se disponen 6,1 mg (0,15 mmol) de hidruro de sodio (al 60 % en aceite mineral) en 0,5 ml de dimetilformamida y se añaden 40 mg (0,14 mmol) de éster etílico del ácido [3-(4-metoxifenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]acético del ejemplo 108A en 2 ml de dimetilformamida. Se deja en agitación durante 10 min a temperatura ambiente, se añaden después 22 mg (0,012 ml, 0,14 mmol) de yodoetano y se deja agitar adicionalmente durante una noche a temperatura ambiente. Para el procesamiento, se mezcla la mezcla de reacción con 2 ml de agua, se ajusta a pH 2 con ácido clorhídrico 1 N y se purifica mediante HPLC preparativa. Se obtienen así 4,1 mg (9 % d.t.) del compuesto objetivo.

CL/EM [procedimiento 4]: $T_r = 2,20$ min

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 1,10$ (t, 3H), 1,21 (t, 3H), 3,74 (c, 2H), 3,83 (s, 3H), 4,15 (c, 2H), 4,63 (s, 2H), 7,09, 7,11 (parte AA' de un sistema AA'BB', 2H), 7,72, 7,74 (parte BB' de un sistema AA'BB', 2H).

Además, se aíslan 3,8 mg (9 % d.t.) de éster etílico del ácido [5-etoxi-3-(4-metoxifenil)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]acético:

CL/EM [procedimiento 4]: $T_r = 2,59$ min

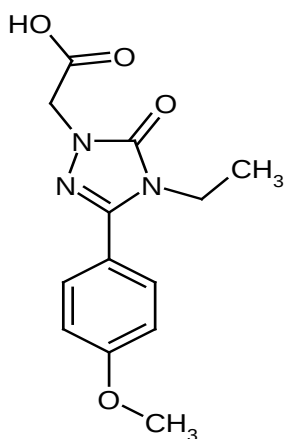
RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 1,21$ (t, 3H), 1,36 (t, 3H), 3,79 (s, 3H), 4,17 (c, 2H), 4,49 (c, 2H), 4,87 (s, 2H), 6,98, 7,01 (parte AA' de un sistema AA'BB', 2H), 7,82, 7,85 (parte BB' de un sistema AA'BB', 2H).

Procedimiento B:

- 5 Se añaden 112 mg (0,912 mmol) de éster etílico del ácido cloroacético a 200 mg (0,912 mmol) de 4-etil-5-(4-metoxifenil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona del ejemplo 66A y 252 mg (1,82 mmol) de carbonato de potasio en 1,8 ml de acetonitrilo y se calienta a reflujo la mezcla con agitación durante 3 horas. Después de purificar el producto bruto obtenido mediante HPLC preparativa [procedimiento 9], se obtienen 212 mg (76 % d.t.) del compuesto objetivo.

Ejemplo 110A

- 10 Ácido 4-etil-[3-(4-metoxifenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]acético



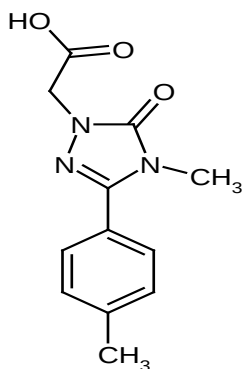
- 15 Se disuelven 205 mg (0,67 mmol) de éster etílico del ácido 4-etil-[3-(4-metoxifenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]acético del ejemplo 109A en 0,46 ml de metanol, se añaden 0,18 ml de lejía de potasa al 20 % y se agita durante una noche. A continuación, se lleva a un pH de 1 con ácido clorhídrico 1 N, se concentra y se seca el residuo al vacío. Se obtienen así 207 mg del compuesto objetivo en forma de producto bruto, que se hace reaccionar posteriormente como tal.

CL/EM [procedimiento 4]: $T_r = 1,65$ min.

Se obtienen análogamente:

Ejemplo 111A

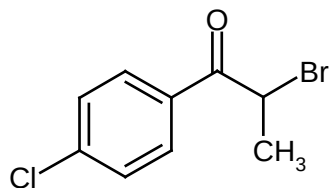
- 20 Ácido 4-metil-[3-(4-metilfenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]acético



CL/EM [procedimiento 4]: $T_r = 1,65$ min.

Ejemplo 112A

2-Bromo-1-(4-clorofenil)propan-1-ona



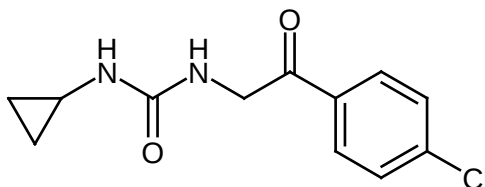
Se disponen 3.000 mg (17,791 mmol) de 1-(4-clorofenil)propan-1-ona en 15 ml de diclorometano y se añade una gota de ácido bromhídrico. Se agita la mezcla a 35 °C, después se añaden gota a gota 2.843 mg (17,791 mmol) de bromo de modo que la disolución de reacción se vuelva a decolorar después de cada adición. Tres horas después del inicio de la reacción, se concentra la preparación hasta sequedad. Se obtienen 4.490 mg (96 % d.t.) del compuesto objetivo.

HPLC [procedimiento 2]: $T_r = 4,92$ min

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 1,78$ (d, 3H), 5,82 (c, 1H), 7,64 (d, 2H), 8,05 (d, 2H).

Ejemplo 113A

N-[2-(4-Clorofenil)-2-oxoetil]-*N'*-ciclopropilurea



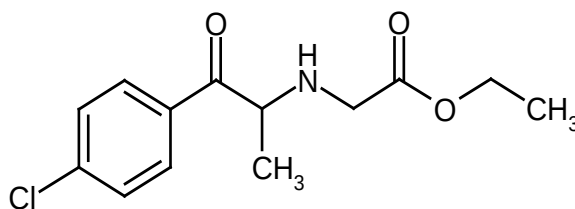
Se disponen 1.000 mg (4,853 mmol) de clorhidrato de 2-amino-1-(4-clorofenil)etanona en 20 ml de diclorometano, se enfría a 0 °C y se añade gota a gota una solución de 363 mg (4,367 mmol) de ciclopropilisocianato en 2 ml de diclorometano. Se agita posteriormente durante 10 min a 0 °C y después se añade gota a gota una disolución de 627 mg (4,853 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina en 4 ml de diclorometano. Después de dos horas de agitación a temperatura ambiente, se concentra la mezcla de reacción y se purifica el producto bruto mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol 100:1). Se obtienen 1000 mg (73 % d.t.) del compuesto objetivo.

EM [Clpos]: $m/z = 270$ ($M + \text{NH}_4$) $^+$

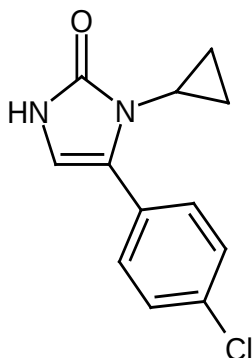
HPLC [procedimiento 2]: $T_r = 3,99$ min.

Se preparan análogamente:

Nº ejemplo	Estructura	T_r de CL/EM o HPLC, EM [procedimiento]	RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6)
114A		$T_r = 1,64$ min [4]	$\delta = 0,36$ (m, 2H), 0,59 (m, 2H), 2,43 (m, 1H), 4,56 (d, 2H), 6,18 (t a, 1H), 6,49 (d a, 1H), 7,54 (t, 2H), 7,66 (t, 1H), 7,97 (d, 2H).
115A		EM [Elpos]: $m/z = 241$ ($M + \text{H}$) $^+$; HPLC [2]: $T_r = 3,69$ min	$\delta = 1,00$ (t, 3H), 3,02 (dc, 2H), 4,53 (d, 2H), 6,15 (t a, 1H), 6,22 (t a, 1H), 7,61 (d, 2H), 7,98 (d, 2H).
116A		$T_r = 1,94$ min [4]	$\delta = 0,36$ (m, 2H), 0,59 (m, 2H), 2,95 (m, 1H), 4,52 (d, 2H), 6,20 (t a, 1H), 6,49 (d a, 1H), 7,75 (d, 2H), 7,91 (d, 2H).

Ejemplo 117AÉster etílico de *N*-[2-(4-clorofenil)-1-metil-2-oxoetil]glicina

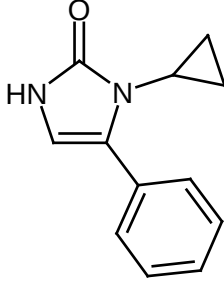
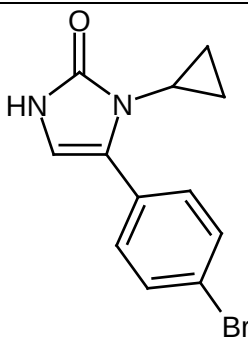
Se disuelven 200 mg (0,808 mmol) de 2-bromo-1-(4-clorofenil)propan-1-ona del ejemplo 112A en 1 ml de acetonitrilo y se añaden 226 mg (1,616 mmol) de clorhidrato de éster etílico de glicina, así como 209 mg (1,616 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina. Después de agitar durante una noche a temperatura ambiente, se concentra la mezcla de reacción y se reparte el residuo entre agua y diclorometano. Se separa la fase orgánica, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra. Se realiza la purificación del producto bruto mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente: en primer lugar diclorometano, después diclorometano/metanol 200:1). Se obtienen así 91 mg (42 % d.t.) del compuesto objetivo.

EM [CIpos]: $m/z = 270 (M+H)^+$ HPLC [procedimiento 2]: $T_r = 3,77$ minRMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 1,15$ (t, 3H), 1,17 (d, 3H), 3,33 (s, 2H), 4,05 (c, 2H), 4,40 (c, 1H), 7,61 (d, 2H), 8,01 (d, 2H).**Ejemplo 118A**5-(4-Clorofenil)-1-ciclopropil-1,3-dihidro-2*H*-imidazol-2-ona

Se suspenden 1.525 mg (6,035 mmol) de *N*-[2-(4-clorofenil)-2-oxoetil]-*N'*-ciclopropilurea del ejemplo 113A en 25 ml de ácido clorhídrico concentrado, se añaden 25 ml de metanol y se agita durante una hora a temperatura ambiente. Se concentra la mezcla de reacción hasta sequedad y se purifica el residuo mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol 100:1, después 50:1). Se obtienen 1.300 mg (90 % d.t.) del compuesto objetivo.

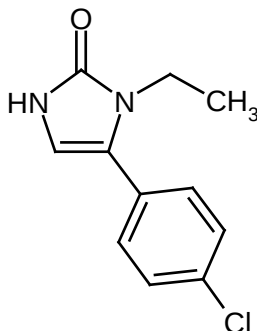
EM [CIpos]: $m/z = 252 (M+NH_4)^+$ HPLC [procedimiento 2]: $T_r = 3,92$ minRMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 0,46$ (m, 2H), 0,78 (m, 2H), 2,95 (tt, 1H), 6,62 (d, 1H), 7,44 (d, 2H), 7,54 (d, 2H), 10,17 (s, 1H).

Se obtienen análogamente:

Nº ejemplo	Estructura	T _r de CL/EM o HPLC, EM [procedimiento]	RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆)
119A		EM [Clpos]: m/z = 218 (M+NH ₄) ⁺	δ = 0,46 (m, 2H), 0,76 (m, 2H), 2,95 (tt, 1H), 6,53 (d, 1H), 7,29 (t, 1H), 7,38 (t, 2H), 7,51 (d, 2H), 10,09 (s, 1H).
120A		EM [Clpos]: m/z = 296 y 298 (M+NH ₄) ⁺ ; HPLC [2]: T _r = 4,08 min	δ = 0,46 (m, 2H), 0,79 (m, 2H), 2,95 (tt, 1H), 6,63 (d, 1H), 7,47 (d, 2H), 7,57 (d, 2H), 10,17 (s, 1H).

Ejemplo 121A

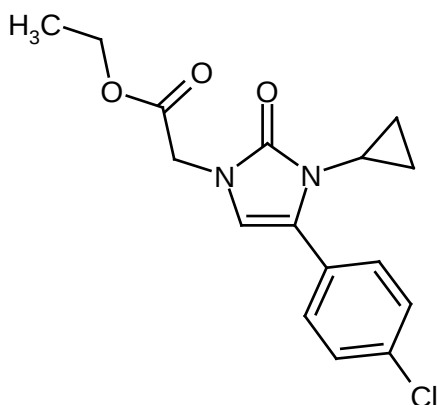
5-(4-Clorofenil)-1-etil-1,3-dihidro-2H-imidazol-2-ona



- 5 Se suspenden 990 mg (4,113 mmol) de *N*-[2-(4-clorofenil)-2-oxoetil]-*N'*-etilurea del ejemplo 115A en 16 ml de ácido clorhídrico concentrado, se añaden 16 ml de metanol y se agita durante una hora a temperatura ambiente. Se concentra la mezcla de reacción hasta sequedad, se extrae el residuo con diclorometano, se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se vuelve a concentrar. Se purifica el producto bruto mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol 100:1, después 50:1) y se obtienen así 701 mg (77 % d.t.) del compuesto objetivo.

EM [ESIpos]: m/z = 223 (M+H)⁺HPLC [procedimiento 2]: T_r = 3,94 minRMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 0,99 (t, 3H), 3,66 (c, 2H), 6,60 (d, 1H), 7,43 (d, 2H), 7,48 (d, 2H), 10,28 (s, 1H).**Ejemplo 122A**

- 15 Éster etílico del ácido [4-(4-clorofenil)-3-ciclopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-il]acético



Se disuelven 740 mg (3,15 mmol) de 5-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-1,3-dihidro-2H-imidazol-2-ona del ejemplo 118A en 15 ml de acetonitrilo y se añaden 386 mg (3,15 mmol) de éster etílico del ácido cloroacético, así como 872 mg (6,31 mmol) de carbonato de potasio. Se agita la mezcla durante una noche a reflujo. Después se concentra, se reparte el residuo entre diclorometano y agua, se separa la fase acuosa, se seca ésta sobre sulfato de sodio y se concentra de nuevo. Se purifica el producto bruto mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente: en primer lugar diclorometano, después diclorometano/metanol 200:1 → 100:1), y se proporcionan así 602 mg (57 % d.t.) del compuesto objetivo

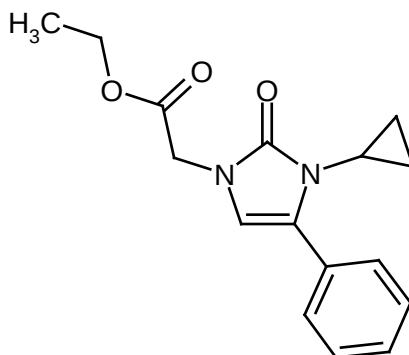
EM [ESIpos]: $m/z = 321 (M+H)^+$

10 HPLC [procedimiento 2]: $T_r = 4,33 \text{ min}$

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 0,47$ (m, 2H), 0,81 (m, 2H), 1,21 (t, 3H), 3,04 (tt, 1H), 4,14 (c, 2H), 4,40 (s, 2H), 6,77 (s, 1H), 7,47 (d, 2H), 7,55 (d, 2H).

Ejemplo 123A

Éster etílico del ácido (3-ciclopropil-2-oxo-4-fenil-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-il)acético



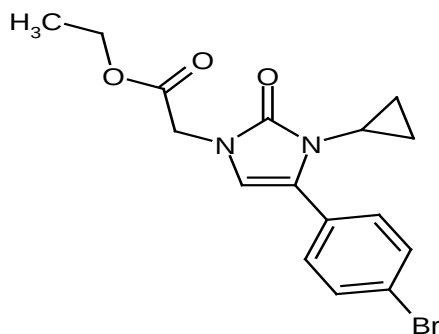
15 Se disuelven 270 mg (1,35 mmol) de 1-ciclopropil-5-fenil-1,3-dihidro-2H-imidazol-2-ona del ejemplo 119A en 5 ml de acetonitrilo y se añaden 165 mg (1,35 mmol) de éster etílico del ácido cloroacético, así como 373 mg (2,70 mmol) de carbonato de potasio. Se agita a reflujo la mezcla durante 4 h, a la que se añaden 165 mg (1,35 mmol) adicionales de éster etílico del ácido cloroacético. Después de agitar a reflujo durante una noche, se concentra la mezcla de reacción, se reparte el residuo entre diclorometano y agua, se separa la fase orgánica, se seca ésta sobre sulfato de sodio y se concentra de nuevo. Se purifica el producto bruto mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol en primer lugar 200:1, después 100:1), y se proporcionan así 353 mg (91 % d.t.) del compuesto objetivo.

EM [ESIpos]: $m/z = 287 (M+H)^+$

25 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 0,47$ (m, 2H), 0,78 (m, 2H), 1,21 (t, 3H), 3,04 (tt, 1H), 4,14 (c, 2H), 4,40 (s, 2H), 6,70 (s, 1H), 7,32 (t, 2H), 7,42 (t, 2H), 7,51 (d, 2H).

Ejemplo 124A

Éster etílico del ácido [4-(4-bromofenil)-3-ciclopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-il]acético



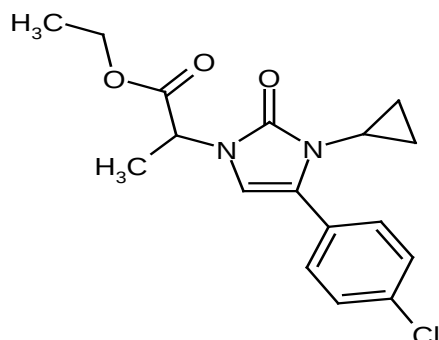
Se disuelven 392 mg (1,40 mmol) de 5-(4-bromofenil)-1-ciclopropil-1,3-dihidro-2*H*-imidazol-2-ona del ejemplo 120A en 7,7 ml de acetonitrilo, se añaden 172 mg (1,40 mmol) de éster etílico del ácido cloroacético, así como 388 mg (2,81 mmol) de carbonato de potasio y se calientan a reflujo durante dos horas. Después de enfriar se filtra, se concentra el filtrado, se reparte entre acetato de etilo y agua, se separa la fase orgánica, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra de nuevo. Se obtienen así 502 mg (98 % d.t.) del compuesto objetivo, que se hacen reaccionar sin purificación adicional.

CL/EM [procedimiento 7]: $T_r = 2,07$ min

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 0,40 - 0,53$ (m, 2H), $0,74 - 0,88$ (m, 2H), $1,21$ (t, 3H), $3,04$ (dddd, 1H), $4,14$ (c, 2H), $4,40$ (s, 2H), $6,78$ (s, 1H), $7,47, 7,49$ (parte AA' de un sistema AA'BB', 2H), $7,59, 7,61$ (parte BB' de un sistema AA'BB', 2H).

Ejemplo 125A

Éster etílico del ácido 2-[4-(4-clorofenil)-3-ciclopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-imidazol-1-il]propiónico



Se disuelven 500 mg (2,13 mmol) de 5-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-1,3-dihidro-2*H*-imidazol-2-ona del ejemplo 118A en 5 ml de acetonitrilo y se añaden 386 mg (2,13 mmol) de éster etílico del ácido 2-bromopropiónico, así como 1.388 mg (4,26 mmol) de carbonato de cesio. Se agita la mezcla durante una noche a reflujo. Se concentra después, se reparte el residuo entre diclorometano y agua, se separa la fase orgánica, se seca ésta sobre sulfato de sodio y se concentra de nuevo. Se purifica el producto bruto mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: en primer lugar diclorometano, después diclorometano/metanol 200:1 $\rightarrow$ 100:1), y se proporcionan así 338 mg (45 % d.t.) del compuesto objetivo.

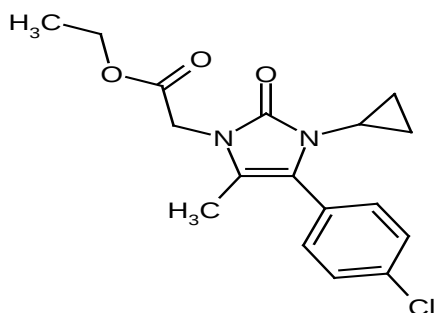
EM [ESIpos]: $m/z = 335$ ($M+H$) $^+$

HPLC [procedimiento 2]: $T_r = 4,50$ min

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 0,43$ (m, 1H), $0,51$ (m, 1H), $0,81$ (m, 2H), $1,18$ (t, 3H), $2,94$ (d, 3H), $3,04$ (tt, 1H), $4,12$ (c, 2H), $4,74$ (c, 1H), $6,92$ (s, 1H), $7,47$ (d, 2H), $7,58$ (d, 2H).

Ejemplo 126A

Éster etílico del ácido [4-(4-clorofenil)-3-ciclopropil-5-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-imidazol-1-il]acético



Se disponen 355 mg (1,32 mmol) de éster etílico de *N*-[2-(4-clorofenil)-1-metil-2-oxoetil]glicina del ejemplo 117A en 5 ml de tetrahidrofurano, se añaden 109 mg (1,32 mmol) de ciclopropilisocianato y se agita durante una noche a temperatura ambiente. Se concentra la mezcla de reacción y se purifica el residuo mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente: en primer lugar diclorometano, después diclorometano/metanol 200:1 → 100:1). Se obtienen así 425 mg (91 % d.t.) del compuesto objetivo.

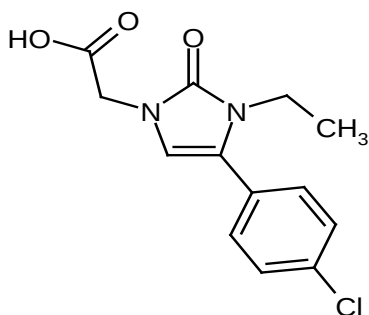
EM [ESIpos]: $m/z = 335 (M+H)^+$

HPLC [procedimiento 1]: $T_r = 4,49$ min

RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 0,14$ (m, 1H), 0,25 (m, 1H), 0,39 (m, 1H), 0,78 (m, 1H), 1,21 (t, 3H), 2,23 (tt, 1H), 2,50 (s, 3H), 3,32 (s, 2H), 4,11 (c, 2H), 7,45 (d, 2H), 7,51 (d, 2H).

Ejemplo 127A

Ácido [4-(4-clorofenil)-3-etil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-imidazol-1-il]acético



Se disponen 685 mg (3,076 mmol) de 5-(4-clorofenil)-1-etil-1,3-dihidro-2*H*-imidazol-2-ona del ejemplo 119A en 10 ml de acetonitrilo, se añaden 377 mg (3,076 mmol) de éster etílico del ácido cloroacético y 850 mg (6,152 mmol) de carbonato de potasio y se agita durante una noche a reflujo. Se concentra la mezcla de reacción, se reparte el residuo entre diclorometano y agua, se separa la fase orgánica, se seca ésta sobre sulfato de sodio y se concentra de nuevo. Se purifica el producto bruto mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente: en primer lugar diclorometano, después diclorometano/metanol 100:1 → 50:1), proporcionando de este modo 226 mg (26 % d.t.) del compuesto objetivo.

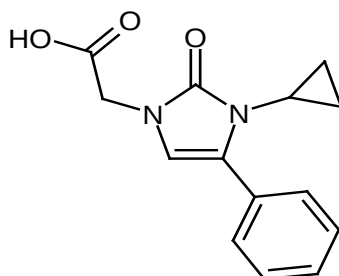
EM [ESIpos]: $m/z = 281 (M+H)^+$

HPLC [procedimiento 2]: $T_r = 3,89$ min

RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 1,02$ (t, 3H), 3,69 (c, 2H), 4,13 (s, 2H), 6,70 (s, 1H), 7,41 (d, 2H), 7,49 (d, 2H), 10,30 (s a, 1H).

Ejemplo 128A

Ácido (3-ciclopropil-2-oxo-4-fenil-2,3-dihidro-1*H*-imidazol-1-il)acético



- 5 Se disponen 350 mg (1,222 mmol) de éster etílico del ácido (3-ciclopropil-2-oxo-4-fenil-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-il)acético del ejemplo 123A en 2 ml de metanol, se añaden 0,5 ml de lejía de potasa al 20 % y se agita durante 2 horas a temperatura ambiente. Se retira el metanol en un evaporador rotatorio, se acidifica el residuo con ácido clorhídrico 2 N y se extrae con diclorometano. Se separa la fase orgánica, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra. Para la purificación, se realiza una cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol en primer lugar 50:1, después 25:1). Se obtienen así 166 mg (53 % d.t.) del compuesto objetivo.

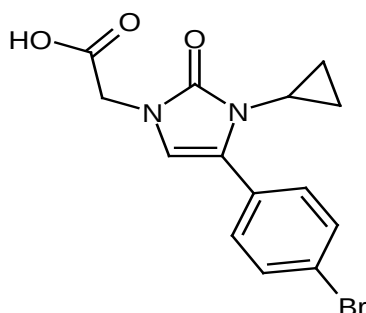
EM [ESIpos]: $m/z = 259 (M+H)^+$

HPLC [procedimiento 2]: $T_r = 3,84$ min

- 10 RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 0,47$ (m, 2H), 0,78 (m, 2H), 3,04 (tt, 1H), 4,30 (s, 2H), 6,69 (s, 1H), 7,32 (t, 1H), 7,41 (t, 2H), 7,51 (d, 2H), 12,96 (s a, 1H).

Ejemplo 129A

Ácido [4-(4-bromofenil)-3-ciclopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-il]acético



- 15 Se disponen 502 mg (1,28 mmol) de éster etílico del ácido [4-(4-bromofenil)-3-ciclopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-il]acético del ejemplo 124A en 0,94 ml de metanol, se añaden 0,34 ml de lejía de potasa al 20 % y se agita durante una noche a temperatura ambiente. Se ajusta a pH 3 con ácido clorhídrico 1 N, se extrae el precipitado formado mediante filtración, se lava el producto con agua y se seca al vacío. Se obtienen así 369 mg (80 % d.t.) del compuesto objetivo, que se hace reaccionar sin purificación adicional.

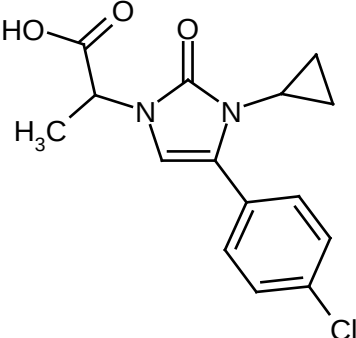
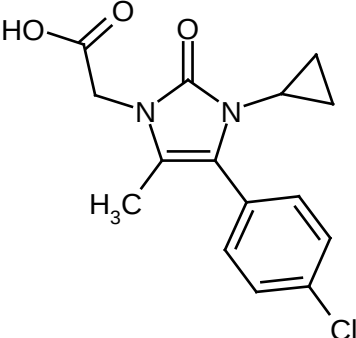
- 20 CL/EM [procedimiento 7]: $T_r = 1,71$ min

RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 0,40 - 0,53$ (m, 2H), 0,74 - 0,88 (m, 2H), 3,03 (dddd, 1H), 4,30 (s, 2H), 6,78 (s, 1H), 7,46, 7,49 (parte AA' de un sistema AA'BB', 2H), 7,59, 7,61 (parte BB' de un sistema AA'BB', 2H), 12,98 (s a, 1H).

Se preparan análogamente:

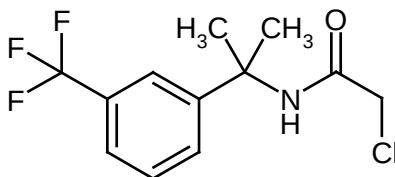
Nº ejemplo	Estructura	T_r de CL/EM o HPLC, EM [procedimiento]	RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6)
130A		$T_r = 2,42$ min [4]	$\delta = 0,39 - 0,53$ (m, 2H), 0,73 - 0,88 (m, 2H), 3,03 (dddd, 1H), 4,30 (s, 2H), 6,77 (s, 1H), 7,45, 7,48 (parte AA' de un sistema AA'BB', 2H), 7,53, 7,55 (parte BB' de un sistema AA'BB', 2H), 12,99 (s a, 1H).

(continuación)

Nº ejemplo	Estructura	T _r de CL/EM o HPLC, EM [procedimiento]	RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆)
131A		EM [ESIpos]: m/z = 307 (M+H) ⁺ ; HPLC [2]: T _r = 4,02 min	δ = 0,42 (m, 1H), 0,52 (m, 1H), 0,81 (m, 2H), 1,51 (d, 3H), 3,04 (tt, 1H), 4,66 (c, 1H), 6,91 (s, 1H), 7,46 (d, 2H), 7,57 (d, 2H), 12,97 (s a, 1H).
132A		EM [ESIpos]: m/z = 307 (M+H) ⁺ ; HPLC [2]: T _r = 4,02 min	δ = 0,40 (m, 2H), 0,67 (m, 2H), 1,96 (s, 3H), 2,89 (tt, 1H), 4,34 (s, 2H), 7,44 (d, 2H), 7,49 (d, 2H), 13,01 (s a, 1H).

Ejemplo 133A

2-Cloro-N-[1-metil-1-[3-(trifluorometil)fenil]etil]acetamida



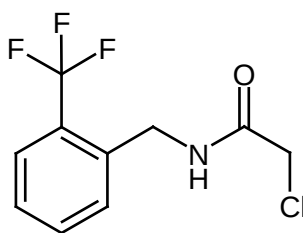
5

10

Se disponen 2,5 g (12,3 mmol) del compuesto del ejemplo 1A y 1,70 g (12,3 mmol) de carbonato de potasio en 30 ml de diclorometano y se añade lentamente a TA una disolución de 1,46 g (12,9 mmol) de cloruro de cloroacetilo en 5 ml de diclorometano. Se agita la mezcla durante 3 h a TA y después se añaden 150 ml de agua y lentamente 30 ml de ácido clorhídrico 1 N. Se extrae tres veces con diclorometano. Se secan las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de magnesio y se liberan de disolvente en un evaporador rotatorio. Se obtienen 2,65 g (77 % d.t.) del compuesto del título.

CL/EM [procedimiento 17]: T_r = 3,37 min; m/z = 280 (M+H)⁺RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,59 (s, 6H), 4,05 (s, 2H), 7,50-7,67 (m, 4H), 8,60 (s, 1H).**Ejemplo 134A**

15 2-Cloro-N-[2-(trifluorometil)bencil]acetamida



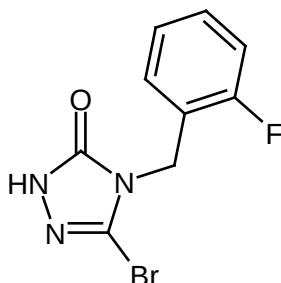
Análogamente al ejemplo 133A, se obtienen a partir de 2,5 g (14,3 mmol) de 2-trifluorobencilamina y 1,69 g (15,0 mmol) de cloruro de cloracetilo 2,43 g (68 % d.t.) del compuesto del título.

CL/EM [procedimiento 18]: $T_r = 2,00$ min; $m/z = 252$ (M+H)⁺

- 5 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 4,18$ (s, 2H), 4,49 (d, J = 6 Hz, 2H), 7,47-7,52 (m, 2H), 7,68 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,81 (t a, 1H).

Ejemplo 135A

5-Bromo-4-(2-fluorobencil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



- 10 **Etapla a):** Preparación de N-(2-fluorobencil)-2-formilhidrazincarboxamida

Se disponen en atmósfera de argón 1,99 g (33 mmol) de formilhidrazina en 80 ml de THF. Se calienta la disolución a 50 °C, se añade gota a gota una solución de 5,00 g (33 mmol) de 2-fluorobencilisocianato en 50 ml de THF y se agita adicionalmente la mezcla resultante durante 30 min a 50 °C. Después, se elimina el disolvente en un evaporador rotatorio. Se agita el residuo con dietiléter, el precipitado se separa por filtración con succión, se lava posteriormente con dietiléter y se seca el sólido blanco a alto vacío. Se obtienen 5,73 g (82 % d.t.) del producto final.

CL/EM [procedimiento 7]: $T_r = 0,88$ min; $m/z = 212$ (M+H)⁺.

Etapla b): Preparación de 4-(2-fluorobencil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona

- 20 Se agita el producto de la etapa a (5,73 g, 27,1 mmol) en 60 ml de lejía de sosa 3 M durante 5 horas a reflujo. Se enfría después la mezcla en un baño de hielo y se acidifica lentamente a pH 2 con ácido clorhídrico 1 N. El sólido precipitado se separa por filtración con succión, se lava posteriormente con agua y se seca a alto vacío. Se obtienen 3,38 g (64 % d.t.) del producto final.

CL/EM [procedimiento 17]: $T_r = 1,35$ min; $m/z = 194$ (M+H)⁺.

Etapla c): Preparación de 5-bromo-4-(2-fluorobencil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona

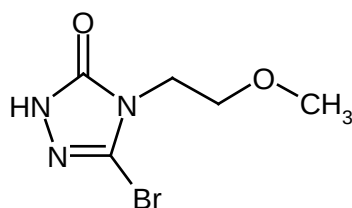
- 25 Se dispone el producto de la etapa b (3,35 g, 17,3 mmol) junto con hidróxido de sodio (970 mg, 24,2 mmol) en 37 ml de agua. Se añade gota a gota bromo (893 μ l, 17,3 mmol) a TA con agitación. Durante la adición, precipita un sólido marrón claro. Se agita posteriormente durante una noche a TA. Se separa por filtración con succión el sólido precipitado, se lava posteriormente con agua y después se seca a alto vacío. Se obtienen 4,25 g del producto final con suficiente pureza (aprox. 83 % según CL/EM).

CL/EM [procedimiento 8]: $T_r = 1,81$ min; $m/z = 272$ (M+H)⁺

- 30 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 4,84$ (s, 2H), 7,14-7,28 (m, 3H), 7,35-7,42 (m, 1H), 12,22 (s, 1H).

Ejemplo 136A

5-Bromo-4-(2-metoxietil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



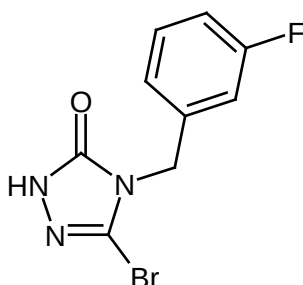
Se prepara el compuesto del título análogamente a la secuencia de síntesis que se describe para el ejemplo 135A, a partir de 2-metoxietilisocianato.

CL/EM [procedimiento 3]: $T_r = 2,12$ min; $m/z = 222$ ($M+H$)⁺

- 5 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 3,24$ (s, 3H), 3,51 (d, $J = 5,5$ Hz, 2H), 3,72 (d, $J = 5,5$ Hz, 2H), 12,10 (s, 1H).

Ejemplo 137A

5-Bromo-4-(3-fluorobencil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



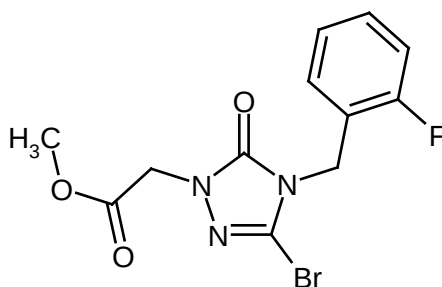
- 10 Se prepara el compuesto del título análogamente a la secuencia de síntesis que se describe para el ejemplo 135A, a partir de 3-fluorobencilisocianato.

CL/EM [procedimiento 8]: $T_r = 1,79$ min; $m/z = 272$ ($M+H$)⁺

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 4,81$ (s, 2H), 7,04-7,12 (m, 2H), 7,15 (dt, 1H), 7,43 (c, 1H), 12,3 (s, 1H).

Ejemplo 138A

Éster metílico del ácido [3-bromo-4-(2-fluorobencil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]acético



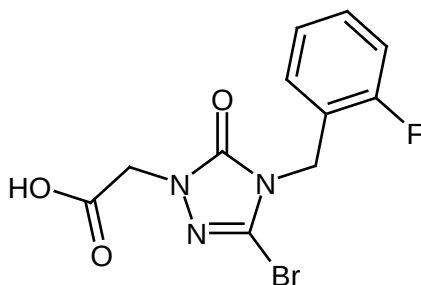
- 15 Se agitan 300 mg (1,1 mmol) del compuesto del ejemplo 135A junto con 150 mg (1,38 mmol) de éster metílico del ácido cloroacético y 168 mg (1,21 mmol) de carbonato de potasio en 10 ml de acetonitrilo a reflujo durante 2 h. Después de enfriar, se diluye la mezcla con acetato de etilo y se mezcla con ácido clorhídrico 1 N. Se separa la fase orgánica, se lava con disolución saturada de sal común, se seca sobre sulfato de sodio y se eliminan los componentes volátiles en un evaporador rotatorio. Se seca el residuo a alto vacío. El producto así obtenido (360 mg, pureza de aproximadamente 73 % según CL/EM) se usa sin purificación adicional en la siguiente etapa de síntesis.
- 20

CL/EM [procedimiento 17]: $T_r = 2,83$ min; $m/z = 344$ ($M+H$)⁺

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 3,70$ (s, 3H), 4,59 (s, 2H), 4,92 (s, 2H), 7,15-7,30 (m, 3H), 7,35-7,43 (m, 1H).

Ejemplo 139A

- 25 Ácido [3-bromo-4-(2-fluorobencil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]acético



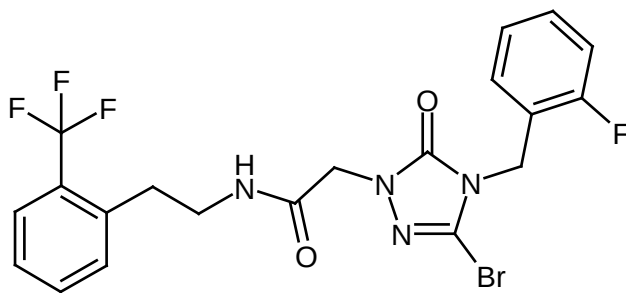
Se disuelve el compuesto del ejemplo 138A (360 mg) en 10 ml de metanol y se añaden 4,2 ml de una disolución acuosa de hidróxido de litio 1 M. Se agita la mezcla durante una noche a TA y después se elimina el metanol en un evaporador rotatorio. Se diluye el residuo con 200 ml de agua y se acidifica lentamente a pH 2 con ácido clorhídrico 1 N. Se extrae la fase acuosa tres veces con acetato de etilo, se secan las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio y se elimina el disolvente en un evaporador rotatorio. Se disuelve el residuo en un poco de DMSO y se purifica mediante HPLC preparativa (procedimiento 20). Se obtienen 246 mg (0,75 mmol) del compuesto del título.

CL/EM [procedimiento 19]: $T_r = 2,00$ min; $m/z = 330$ (M+H)⁺

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 4,53$ (s, 2H), 4,91 (s, 2H), 7,15-7,30 (m, 3H), 7,35-7,45 (m, 1H), 13,10 (s a, 1H).

Ejemplo 140A

2-[3-Bromo-4-(2-fluorobencil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]-N-{2-[(2-trifluorometil)fenil]etil}acetamida



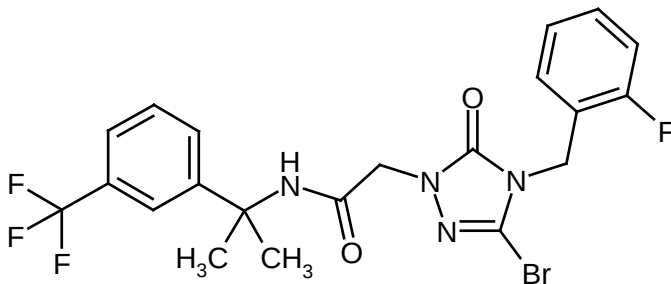
Se disponen 246 mg (0,64 mmol) del compuesto del ejemplo 139A y 121 mg de HOBt (0,90 mmol) en 5 ml de DMF y se añaden 172 mg de EDC (0,90 mmol). Después de 20 min de agitación a TA, se añade 2-(2-trifluorometilfenil)etilamina (139 mg, 0,74 mmol) y la mezcla se agita adicionalmente durante 1 h a TA. A continuación, se separa la mezcla de reacción directamente mediante HPLC preparativa (procedimiento 20). Se aíslan 321 mg (99 % d.t.) del compuesto del título.

CL/EM [procedimiento 17]: $T_r = 3,60$ min; $m/z = 503$ (M+H)⁺

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 2,90$ (t, 2H), 3,29-3,37 (m, 2H), 4,36 (s, 2H), 4,90 (s, 2H), 7,19-7,29 (m, 3H), 7,37-7,50 (m, 3H), 7,62 (t, 1H), 7,69 (d, 1H), 8,33 (t, 1H).

Ejemplo 141A

2-[3-Bromo-4-(2-fluorobencil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]-N-{1-metil-1-[(3-trifluorometil)fenil]etil}acetamida



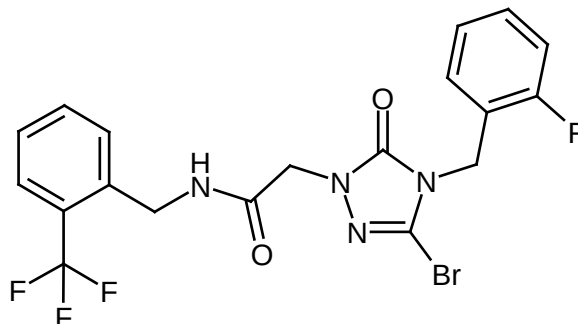
Se agitan 703 mg (2,15 mmol) del compuesto del ejemplo 135A junto con 600 mg (2,15 mmol) de 2-cloro-N-[1-metil-1-[(3-trifluorometil)fenil]etil]acetamida (ejemplo 133A) y 593 mg (4,29 mmol) de carbonato de potasio en 15 ml de acetonitrilo durante una noche a reflujo. Después de enfriar, se filtra la mezcla y el filtrado se purifica directamente mediante HPLC preparativa (procedimiento 20). Se obtienen 780 mg (71 % d.t.) del compuesto del título.

CL/EM [procedimiento 17]: $T_r = 3,73$ min; $m/z = 515$ ($M+H$)⁺

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1,59$ (s, 6H), 4,43 (s, 2H), 4,86 (s, 2H), 7,10-7,26 (m, 3H), 7,34-7,41 (m, 1H), 7,50-7,58 (m, 2H), 7,61 (s, 1H), 7,65 (d. a, $J = 6,8$ Hz, 1H), 8,54 (s, 1H).

Ejemplo 142A

5 2-[3-Bromo-4-(2-fluorobencil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]-N-[(2-trifluorometil)bencil]acetamida



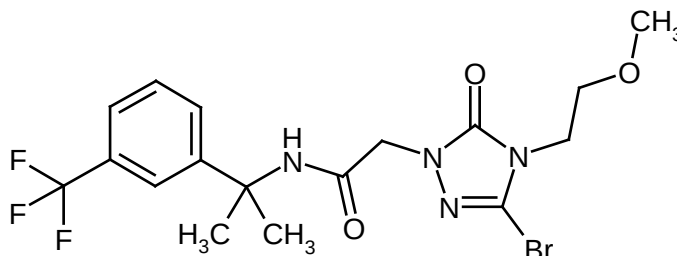
10 Se agitan 312 mg (0,95 mmol) del compuesto del ejemplo 135A junto con 240 mg (0,95 mmol) de 2-cloro-N-[2-(trifluorometil)bencil]acetamida (ejemplo 134A) y 264 mg (1,21 mmol) de carbonato de potasio en 6 ml de acetonitrilo durante una noche a reflujo. Después de enfriar, se añade agua a la mezcla y se extrae tres veces con diclorometano. Se secan las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de magnesio y se eliminan los componentes volátiles en un evaporador rotatorio. Se purifica el residuo mediante HPLC preparativa (procedimiento 20). Se obtienen 385 mg (79 % d.t.) del compuesto del título.

CL/EM [procedimiento 8]: $T_r = 2,46$ min; $m/z = 487$ ($M+H$)⁺

15 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 4,48$ (d, $J = 5,6$ Hz, 2H), 4,52 (s, 2H), 4,90 (s, 2H), 7,18-7,29 (m, 3H), 7,36-7,43 (m, 1H), 7,49 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,54 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,67 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,73 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 8,74 (t, $J = 5,8$ Hz, 1H).

Ejemplo 143A

2-[3-Bromo-4-(2-metoxietil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]-N-[1-metil-1-[(3-trifluorometil)fenil]etil]acetamida



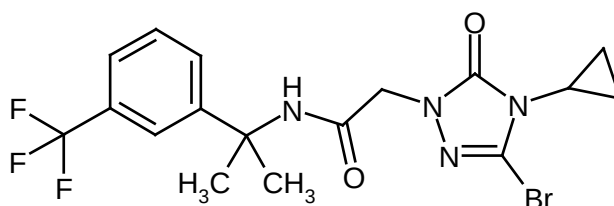
20 Se agitan 0,82 g del compuesto del ejemplo 136A (91 % de pureza, 3,58 mmol) junto con 1,0 g (3,58 mmol) de 2-cloro-N-[1-metil-1-[(3-trifluorometil)fenil]etil]acetamida (ejemplo 133A) y 0,99 g (7,15 mmol) carbonato de potasio en 25 ml de acetonitrilo durante una noche a reflujo. Después de enfriar se añade agua a la mezcla y se extrae tres veces con diclorometano. Se secan las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio y se eliminan los componentes volátiles en un evaporador rotatorio. Se seca el residuo a alto vacío. Se obtienen 1,47 g (88 % d.t.) del compuesto del título.

CL/EM [procedimiento 17]: $T_r = 3,24$ min; $m/z = 465$ ($M+H$)⁺

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1,58$ (s, 6H), 3,22 (s, 3H), 3,50 (t, 2H), 3,74 (t, 2H), 4,39 (s, 2H), 7,50-7,57 (m, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,65 (d a, 1H), 8,55 (s, 1H).

Ejemplo 144A

30 2-(3-Bromo-4-ciclopropil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-N-[1-metil-1-[(3-trifluorometil)fenil]etil]acetamida



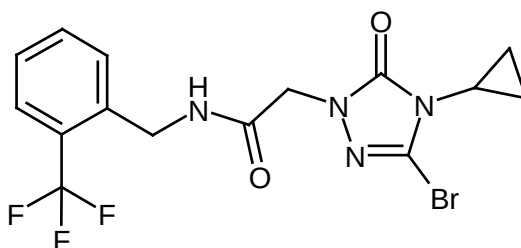
Se agitan 438 mg (2,15 mmol) de 5-bromo-4-ciclopropil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (para la preparación, véase el documento EP 0 425 948-A2, ejemplo II-3) junto con 600 mg (2,15 mmol) de 2-cloro-N-[1-metil-1-[3-(trifluorometil)fenil]etil]acetamida (ejemplo 133A) y 593 mg (4,29 mmol) de carbonato de potasio en 15 ml de acetonitrilo durante una noche a reflujo. Después de enfriar, se añade agua a la mezcla y se extrae tres veces con acetato de etilo. Se secan las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de magnesio y se liberan de los componentes volátiles en un evaporador rotatorio. Se seca el residuo a alto vacío. Se obtienen 860 mg (90 % d.t.) del compuesto del título en forma de un sólido marrón claro.

CL/EM [procedimiento 17]: $T_r = 3,35$ min; $m/z = 447$ (M+H)⁺

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 0,86-0,92$ (m, 2H), 0,92-1,01 (m, 2H), 1,58 (s, 6H), 2,80 (m, 1H), 4,33 (s, 2H), 7,50-7,57 (m, 2H), 7,59 (s, 1H), 7,65 (m, 1H), 8,50 (s, 1H).

Ejemplo 145A

2-(3-Bromo-4-ciclopropil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-N-[(2-trifluorometil)benzyl]acetamida



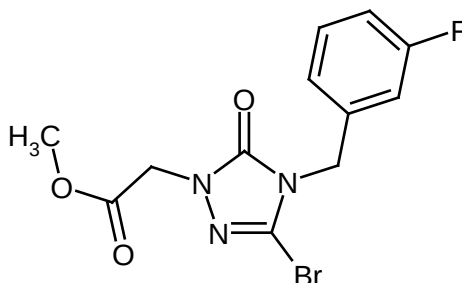
Siguiendo el mismo procedimiento que se describe en el ejemplo 144A, a partir de 487 mg (2,38 mmol) de 5-bromo-4-ciclopropil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (para la preparación, véase el documento EP 0 425 948-A2, ejemplo II-3) y 600 mg (2,38 mmol) de 2-cloro-N-[2-(trifluorometil)benzyl]acetamida (ejemplo 134A), se obtienen 900 mg (90 % d.t.) del compuesto del título en forma de un sólido marrón claro.

CL/EM [procedimiento 17]: $T_r = 3,02$ min; $m/z = 419$ (M+H)⁺

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 0,90-1,03$ (m, 4H), 2,85 (m, 1H), 4,41 (s, 2H), 4,48 (d, 2H), 7,45-7,54 (m, 2H), 7,69 (t, 1H), 7,72 (d, 1H), 8,54 (t, 1H).

Ejemplo 146A

Éster metílico del ácido [3-bromo-4-(3-fluorobenzil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]acético



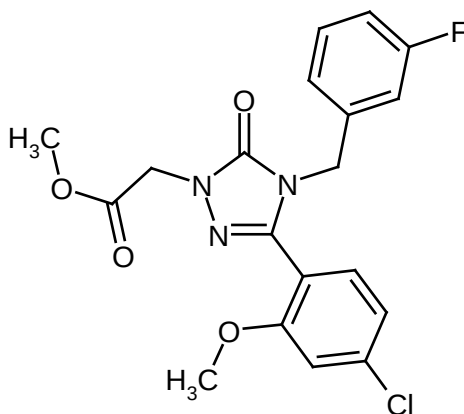
Se agitan 150 g (4,69 mmol) del compuesto del ejemplo 137A junto con 508 mg (4,69 mmol) de éster metílico del ácido cloroacético y 1,30 g (9,4 mmol) de carbonato de potasio en 33 ml de acetonitrilo durante 4 h a reflujo. Después de enfriar, se neutraliza la mezcla con ácido clorhídrico 1 N y se diluye con acetato de etilo. Se separa la fase orgánica, se lava con disolución saturada de sal común, se seca sobre sulfato de sodio y se eliminan los componentes volátiles en un evaporador rotatorio. Se disuelve el residuo en 20 ml de diclorometano y se pasa a través de 3 g de tierra de diatomeas. Después de eliminar el disolvente en un evaporador rotatorio, se transfiere el sólido a una columna de cromatografía de gel de sílice y se purifica el producto mediante elución con ciclohexano/acetato de etilo (gradiente 05:01 → 01:01). Se obtienen 1,36 g (84 % d.t.) del compuesto del título.

CL/EM [procedimiento 8]: $T_r = 2,07$ min; $m/z = 344$ (M+H)⁺

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 3,70 (s, 3H), 4,69 (s, 2H), 4,90 (s, 2H), 7,08 (d a, 2H), 7,17 (t a, 1H), 7,45 (c, 1H).

Ejemplo 147A

Éster metílico del ácido [3-(4-cloro-2-metoxifenil)-4-(3-fluorobencil)-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]acético



5

Se disuelven en atmósfera de argón 250 mg (0,73 mmol) del compuesto del ejemplo 146A y 190 mg (1,07 mmol) de ácido 4-cloro-2-metoxifenilbórico en 7 ml de DMF desgasificada. Se añade una disolución previamente desgasificada de carbonato de sodio (2 N en agua, 1,09 ml, 2,18 mmol) así como 42 mg de tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0,036 mmol). Se calienta la mezcla resultante y se agita durante 8 h a 90 °C. Después de enfriar a TA, se acidifica con ácido clorhídrico al 10 % y se filtra la mezcla. Se purifica el filtrado mediante HPLC preparativa (procedimiento 20). Se obtienen 159 mg (54 % d.t.) del compuesto del título, así como 54 mg (18 % d.t.) del ácido correspondiente formado mediante saponificación (véase también el ejemplo 148A).

10

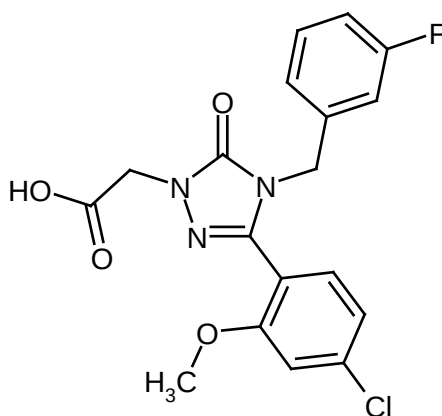
CL/EM [procedimiento 17]: T_r = 3,54 min; m/z = 406 ($M+H$) $^+$

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 3,69 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 4,72 (s, 4H), 6,78 (d a, 1H), 6,82 (d, 1H), 7,05 (dt, 1H), 7,07 (dd, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,31 (dt, 1H).

15

Ejemplo 148A

Ácido [3-(4-cloro-2-metoxifenil)-4-(3-fluorobencil)-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]acético



20

A 159 mg (0,39 mmol) del compuesto del ejemplo 147A en 4 ml de metanol se añaden 1,57 ml de una disolución de hidróxido de litio 1 N (1,57 mmol) y se agita la mezcla resultante durante una noche a TA. Se elimina el metanol en un evaporador rotatorio, se diluye el residuo con agua y se extrae la fase acuosa resultante dos veces con diclorometano. Se desechan estas fases orgánicas. Se acidifica la fase acuosa después con ácido clorhídrico 1 N y se extrae tres veces con diclorometano. Se combinan los extractos, se secan sobre sulfato de magnesio, se elimina el disolvente en un evaporador rotatorio y se seca el residuo a alto vacío. Se obtienen 144 mg (94 % d.t.) del compuesto del título.

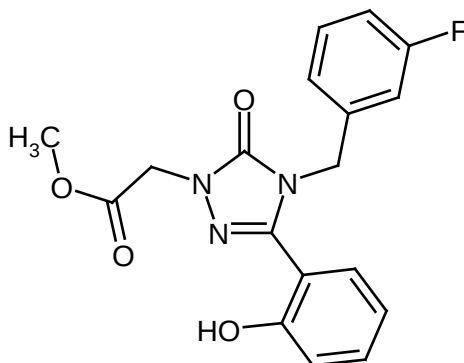
25

CL/EM [procedimiento 17]: T_r = 3,20 min; m/z = 392 ($M+H$) $^+$

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 3,69 (s, 3H), 4,57 (s, 2H), 4,71 (s, 2H), 6,76-6,84 (m, 2H), 7,05 (dt, 1H), 7,07 (dd, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,29 (dt, 1H), 13,2 (s a, 1H).

Ejemplo 149A

Éster metílico del ácido [4-(3-fluorobencil)-3-(2-hidroxifenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]acético



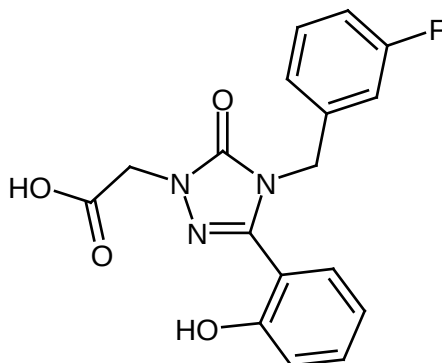
5 Siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo 147A se obtienen a partir de 250 mg (0,73 mmol) del compuesto del ejemplo 146A y 138 mg (1,02 mmol) de ácido 2-hidroxifenilbórico 22 mg (8 % d.t.) del compuesto del título, así como 222 mg (85 % d.t.) del ácido correspondiente formado mediante saponificación (véase también el ejemplo 150A).

CL/EM [procedimiento 17]: $T_r = 2,94$ min; $m/z = 358$ ($M+H$)⁺

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 3,72$ (s, 3H), 4,70 (s, 2H), 4,82 (s, 2H), 6,73 (d a, 1H), 6,79 (d, 1H), 6,83 (t, 1H), 6,98 (d, 1H), 7,03 (dt, 1H), 7,12 (dd, 1H), 7,28 (dt, 1H), 7,35 (ddd, 1H), 10,04 (s, 1H).

10 **Ejemplo 150A**

Ácido [4-(3-fluorobencil)-3-(2-hidroxifenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]acético



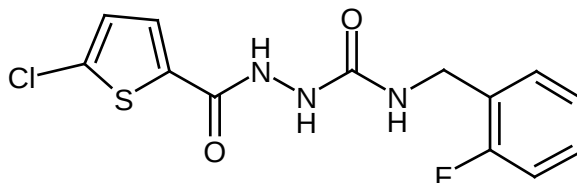
15 El compuesto del título se obtiene directamente como componente secundario en la síntesis del ejemplo 149A o puede prepararse mediante saponificación del éster metílico del ejemplo 149A siguiendo el mismo procedimiento que se describe en el ejemplo 148A.

CL/EM [procedimiento 17]: $T_r = 3,20$ min; $m/z = 392$ ($M+H$)⁺

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 4,55$ (s, 2H), 4,82 (s, 2H), 6,75 (d a, 1H), 6,79 (d, 1H), 6,83 (t, 1H), 6,98 (d, 1H), 7,02 (dt, 1H), 7,12 (dd, 1H), 7,26 (dt, 1H), 7,35 (ddd, 1H), 10,04 (s, 1H), 13,2 (s a, 1H).

Ejemplo 151A

20 *N*-(2-Fluorobencil)-2-(5-clorotiofen-2-carbonil)hidrazincarboxamida



25 Se disuelven 3,53 g (20 mmol) de hidrazida del ácido 5-cloro-2-tiofencarboxílico con calentamiento en 100 ml de THF y a continuación se vuelve a enfriar la disolución a TA. Se añaden gota a gota rápidamente 3,08 g (20,4 mmol) de 2-fluorobencilisocianato, formándose una suspensión densa. Se agita ésta durante una noche a TA y después se diluye con 100 ml de dietiléter. Se aísla el precipitado mediante filtración, se lava con dietiléter y se seca a alto vacío.

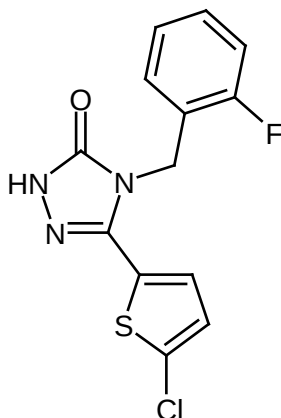
Se obtienen 6,3 g de un sólido (96 % d.t.), que se hace reaccionar posteriormente sin purificación adicional.

EM [DCI/NH₃]: m/z = 328 (M+H)⁺, 345 (M+NH₄)⁺

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 4,27 (d, 2H), 7,12 (s a, 1H), 7,12-7,19 (m, 2H), 7,23 (d, 1H), 7,25-7,31 (m, 1H), 7,35 (t, 1H), 7,70 (d, 1H), 8,12 (s, 1H).

5 **Ejemplo 152A**

5-(5-Clorotiofen-2-il)-4-(2-fluorobencil)-2.4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



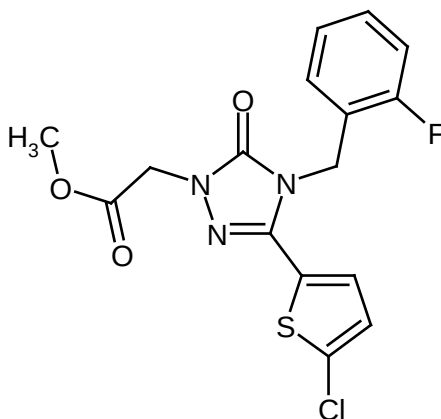
10 Se calientan a reflujo 6,3 g (19,2 mmol) del compuesto del ejemplo 151A en 38,4 ml de lejía de sosa 4 N durante una noche. Después de enfriar a TA, se diluye la mezcla con agua y se ajusta a pH 10 mediante la adición de ácido clorhídrico 1 N. Se extrae el producto varias veces con acetato de etilo. Se lavan las fases orgánicas combinadas con agua hasta un valor de pH neutro, después se lavan con disolución saturada de sal común y se secan sobre sulfato de sodio. Después de filtrar, se elimina el disolvente en un evaporador rotatorio. Se obtienen 4,07 g (68 % d.t.) del compuesto del título.

EM [DCI/NH₃]: m/z = 310 (M+H)⁺, 327 (M+NH₄)⁺

15 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 5,08 (s, 2H), 7,03 (t, 1H), 7,13-7,26 (m, 4H), 7,31-7,38 (m, 1H), 12,25 (s a, 1H).

Ejemplo 153A

Éster metílico del ácido [3-(5-clorotiofen-2-il)-4-(2-fluorobencil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]acético



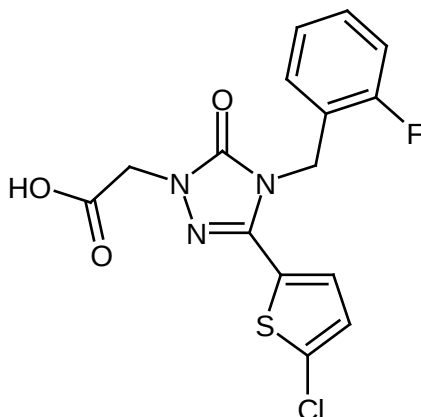
20 Se calientan a reflujo 2,39 g (7,71 mmol) del compuesto del ejemplo 152A en 79 ml de acetonitrilo junto con 1,05 g de éster metílico del ácido cloroacético (9,6 mmol) y 1,17 g de carbonato de potasio (8,5 mmol) durante una noche. Después de enfriar a TA, se diluye la mezcla con acetato de etilo. Se lava la fase orgánica obtenida con ácido clorhídrico 1 N, después con disolución sat. de sal común, se seca sobre sulfato de sodio y se elimina el disolvente en un evaporador rotatorio. Se seca el producto a alto vacío. Se obtienen 2,9 g (92 % d.t.) del compuesto del título.

CL/EM [procedimiento 7]: T_r = 2,30 min; m/z = 382 (M+H)⁺

25 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 3,71 (s, 3H), 4,75 (s, 2H), 5,15 (s, 2H), 7,02 (t, 1H), 7,13-7,28 (m, 4H), 7,32-7,39 (m, 1H).

Ejemplo 154A

Ácido [3-(5-clorotiofen-2-il)-4-(2-fluorobencil)-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]acético



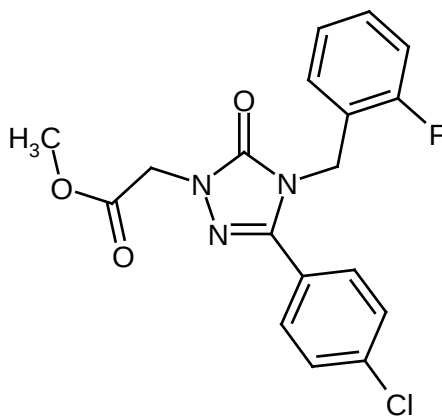
Se disuelven 2,90 g (7,60 mmol) del éster del ejemplo 153A en 77 ml de metanol y se añade una disolución 1 N de hidróxido de litio en agua (30,3 ml, 30,4 mmol). Se agita la mezcla durante una noche a TA, después se elimina el metanol en un evaporador rotatorio y se diluye con 200 ml de agua. Después de añadir ácido clorhídrico 1 N hasta un valor de pH de 2 precipita el producto en forma de un sólido blanco, que se aísla mediante filtración y secado a alto vacío. Se obtienen 2,45 g (88 % d.t.) del compuesto del título.

CL/EM [procedimiento 7]: $T_r = 1,93$ min; $m/z = 368$ ($M+H$)⁺

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 4,60$ (s, 2H), 5,13 (s, 2H), 7,03 (t, 1H), 7,12-7,28 (m, 4H), 7,32-7,38 (m, 1H), 13,23 (s a, 1H).

Ejemplo 155A

Éster metílico del ácido [3-(4-clorofenil)-4-(2-fluorobencil)-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]acético



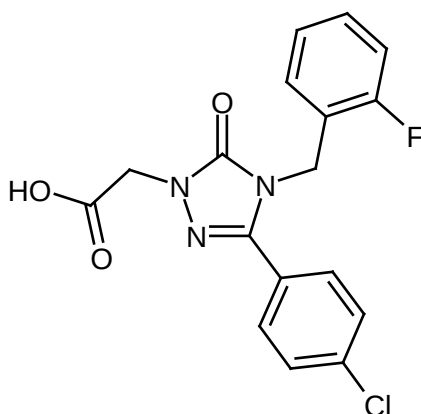
Se obtiene el compuesto del título según el mismo procedimiento que se describe para el ejemplo 153A, a partir del compuesto del ejemplo 40A y éster metílico del ácido cloroacético.

CL/EM [procedimiento 8]: $T_r = 2,45$ min; $m/z = 375$ ($M+H$)⁺

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 3,71$ (s, 3H), 4,75 (s, 2H), 5,05 (s, 2H), 7,03 (t, 1H), 7,11 (t, 1H), 7,16 (d, 1H), 7,50-7,60 (m, 4H).

Ejemplo 156A

Ácido [3-(4-clorofenil)-4-(2-fluorobencil)-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]acético



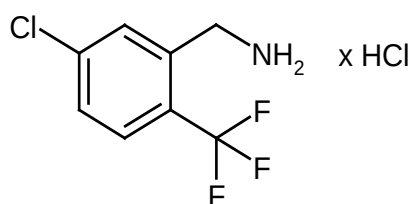
Análogamente al ejemplo 154A, se prepara el compuesto del título mediante saponificación del éster del ejemplo 155A. La pureza según CL/EM y RMN es de aprox. el 86 %.

CL/EM [procedimiento 17]: $T_r = 3,17$ min; $m/z = 361$ (M+H)⁺

- 5 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 4,60$ (s, 2H), 5,04 (s, 2H), 7,03 (t, 1H), 7,06-7,17 (m, 2H), 7,27-7,32 (m, 1H), 7,52-7,58 (m, 4H), 13,18 (s a, 1H).

Ejemplo 157A

Clorhidrato de [5-cloro-2-(trifluorometil)fenil]metilamina

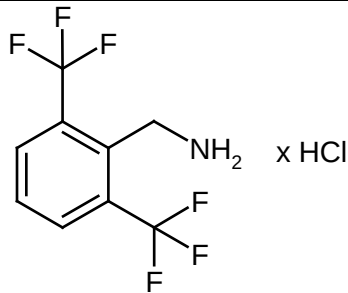
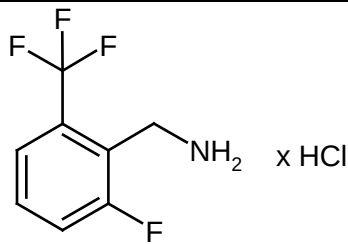
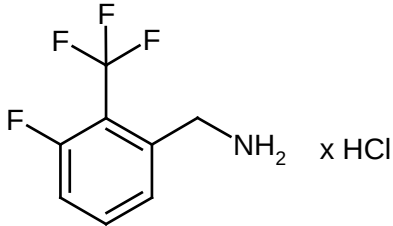
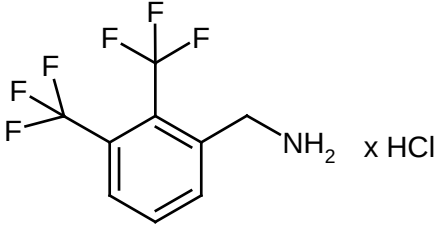


- 10 Se añaden gota a gota lentamente 29,2 ml de complejo de borano-THF (29,2 mmol) en atmósfera de argón a una disolución enfriada de 5-cloro-2-(trifluorometil)benzonitrilo (1,50 g, 7,3 mmol) en 45 ml de THF anhidro. Una vez terminada la adición, se calienta la mezcla durante 1 h a reflujo, después se agita durante una noche con enfriamiento a TA. Se añaden gota a gota con enfriamiento después 30 ml de ácido clorhídrico 1 N. Se elimina el THF en un evaporador rotatorio. Se separa por filtración el sólido precipitado y se desecha. Se diluye el filtrado con agua y se extrae dos veces con diclorometano. Se desechan igualmente estas fases orgánicas. Se ajusta la fase acuosa ácida a pH 14 con lejía de sosa 1 N y se extrae tres veces con diclorometano. Se secan las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio y se elimina el disolvente en un evaporador rotatorio. Se recoge el residuo en 20 ml de dietiléter y se añaden 3 ml de una disolución 4 N de ácido clorhídrico en dioxano, precipitando el producto. Se elimina completamente el disolvente en un evaporador rotatorio, después a alto vacío. Se aíslan 1,89 g (99 % d.t.) del compuesto del título.

CL/EM [procedimiento 17]: $T_r = 1,02$ min; $m/z = 210$ (M+H)⁺

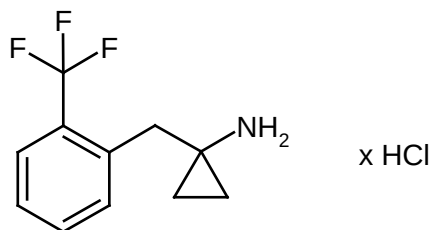
RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 4,17$ (s, 2H), 7,85 (d, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,92 (d, 1H), 8,70 (s a, 3H).

Se obtienen análogamente al ejemplo 157A, a partir de los correspondientes nitrilos, mediante reducción con borano, las siguientes aminas (en forma de clorhidrato):

Nº ejemplo	Estructura	Datos analíticos
158A		CL/EM [procedimiento 17]: $T_r = 0,69$ min; $m/z = 210$ ($M+H$) ⁺ RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 4,24$ (s, 2H), 7,92 (t, 1H), 8,20 (d, 2H), 8,51 (s a, 3H).
159A		CL/EM [procedimiento 3]: $T_r = 1,77$ min; $m/z = 194$ ($M+H$) ⁺ RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 4,16$ (s, 2H), 7,67-7,82 (m, 3H), 8,51 (s a, 3H).
160A		CL/EM [procedimiento 3]: $T_r = 1,89$ min; $m/z = 194$ ($M+H$) ⁺ RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 4,21$ (s, 2H), 7,51-7,58 (m, 2H), 7,80-7,86 (m, 1H), 8,51 (s a, 3H).
161A		HPLC [procedimiento 2]: $T_r = 3,60$ min; EM (DCI/ NH_3): $m/z = 244$ ($M+H$) ⁺ , 261 ($M+NH_4$) ⁺ RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 4,24$ (s, 2H), 7,92 (t, 1H), 8,20 (d, 2H), 8,51 (s a, 3H).

Ejemplo 162A

Clorhidrato de 1-[2-(trifluorometil)bencil]ciclopropanamina



5

10

Se añaden gota a gota lentamente en atmósfera de argón 4,68 ml (14,0 mmol) de una disolución de bromuro de etilmagnesio 3 M en dietiléter a una disolución de 1,3 g de 2-(trifluorometil)fenilacetnitrilo (7,2 mmol) y 2,20 g (7,7 mmol) de isopropilato de titanio (IV) en 50 ml de dietiléter. Se agita posteriormente durante 1 h a TA, después se añaden 1,78 ml de complejo de trifluoruro de boro-dietiléter y se agita adicionalmente durante 30 min a TA. Para el procesamiento, se añaden 50 ml de lejía de soda 2 M y se extrae la mezcla tres veces con dietiléter. Se extraen las fases orgánicas combinadas dos veces con 70 ml de ácido clorhídrico 1 N cada vez. Se ajustan después las fases acuosas combinadas a pH 14 con lejía de soda 2 N y se extraen tres veces con diclorometano. Se secan estas fases

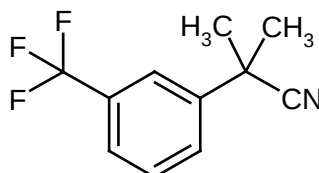
orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio y se concentran en un evaporador rotatorio hasta un volumen de aprox. 30 ml. Se añaden 4 ml de una disolución de ácido clorhídrico 4 N en dioxano. Se separa por filtración con succión el sólido precipitado y se seca a alto vacío. Se obtienen 670 mg (38 % d.t.) del compuesto del título.

CL/EM [procedimiento 17]: $T_r = 1,02$ min; $m/z = 210$ (M+H)⁺

- 5 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 0,64$ (m, 2H), 1,01 (m, 2H), 3,27 (s, 2H), 7,50 (t, 1H), 7,61 (d, 2H), 7,68 (t, 1H), 7,72 (d, 1H), 8,50 (s a, 3H).

Ejemplo 163A

2-Metil-2-[3-(trifluorometil)fenil]propanonitrilo

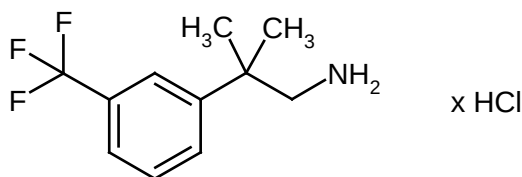


- 10 A 500 mg (2,7 mmol) de 3-(trifluorometil)fenilacetronitrilo en 6 ml de dietiléter anhidro en atmósfera de argón se añaden con ligero enfriamiento 316 mg (8,1 mmol) de amiduro de sodio. A continuación, se enfría la mezcla a 0 °C y se mezcla con 1,53 g (10,8 mmol) de yodometano. Después de 30 min, se retira el baño de hielo y se agita adicionalmente la mezcla de reacción durante una noche a TA. Después, se añaden 2 ml de una disolución sat. de cloruro de amonio. Se diluye la mezcla con dietiléter y se lava dos veces con agua. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio y se elimina el disolvente en un evaporador rotatorio. El residuo (líquido rojizo) corresponde al compuesto del título puro (545 mg, 95 % d.t.).
- 15

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1,76$ (s, 6H), 7,70 (t, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,88 (d, 1H).

Ejemplo 164A

Clorhidrato de 2-metil-2-[3-(trifluorometil)fenil]propanamina



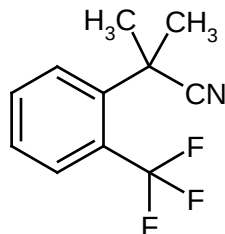
- 20 Se obtiene el compuesto del título análogamente al ejemplo 157A mediante reducción con borano del nitrilo del ejemplo 163A.

CL/EM [procedimiento 3]: $T_r = 2,59$ min; $m/z = 218$ (M+H)⁺

- 25 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1,49$ (s, 6H), 3,11 (s, 2H), 7,59-7,68 (m, 2H), 7,71 (s, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,78 (s a, 3H).

Ejemplo 165A

2-Metil-2-[2-(trifluorometil)fenil]propanonitrilo

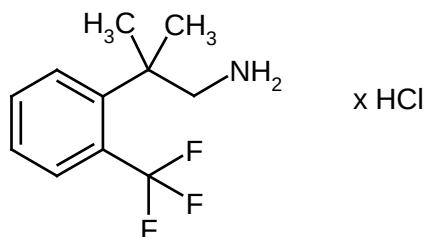


- 30 A una disolución de 2,0 g (10,8 mmol) de 2-(trifluorometil)fenilacetronitrilo y 6,13 g (43 mmol) de yodometano en 16 ml de DMSO se añaden lentamente 3,16 ml de lejía de sosa al 50 %, de modo que la temperatura de reacción se mantenga entre 40 °C y 45 °C. Después de terminada la adición, se agita la mezcla a TA durante una noche. Se diluye con agua y se extrae tres veces con diclorometano. Se lavan las fases orgánicas combinadas con agua, se secan sobre sulfato de sodio y se elimina el disolvente en un evaporador rotatorio. El residuo corresponde al compuesto del título (2,30 g, 100 % d.t.).

- 35 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1,80$ (s, 6H), 7,63 (t, 1H), 7,72-7,82 (m, 2H), 7,85 (d, 1H).

Ejemplo 166A

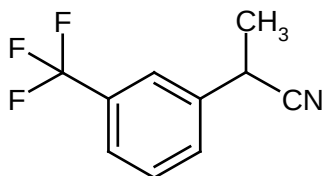
Clorhidrato de 2-metil-2-[2-(trifluorometil)fenil]propanamina



- 5 Se obtiene el compuesto del título análogamente al ejemplo 157A mediante reducción con borano del nitrilo del ejemplo 165A.

CL/EM [procedimiento 8]: $T_r = 1,10$ min; $m/z = 218$ ($M+H$)⁺RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1,50$ (s, 6H), 3,15 (s, 2H), 7,53 (t, 1H), 7,65-7,74 (m, 2H), 7,85 (d, 1H), 7,90 (s a, 3H).**Ejemplo 167A**

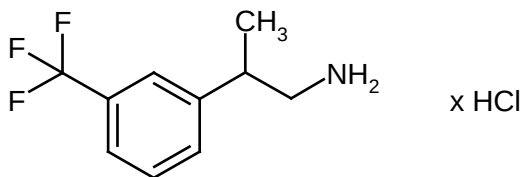
- 10 2-[3-(Trifluorometil)fenil]propanonitrilo



- 15 Se disponen 1,0 g (5,4 mmol) de 3-(trifluorometil)fenilacetronitrilo y 767 mg de yodometano (5,4 mmol) en 5 ml de tolueno a 80 °C y se añade lentamente una suspensión de amiduro de sodio en tolueno al 50 %. A continuación, se agita la mezcla durante 1 hora más a 80 °C, después se enfría a TA y se añade agua y después diclorometano. Se separa la fase orgánica, se lava con agua, se seca sobre sulfato de magnesio y se elimina el disolvente en un evaporador rotatorio. El residuo (1,7 g, 84 % d.t.) contiene el compuesto del título con una pureza según CG/EM de aprox. 53 % y se usa sin purificación para la reacción siguiente.

CG/EM [procedimiento 21]: $T_r = 3,42$ min; $m/z = 199$ (M)⁺.**Ejemplo 168A**

- 20 Clorhidrato de 2-[3-(trifluorometil)fenil]propanamina



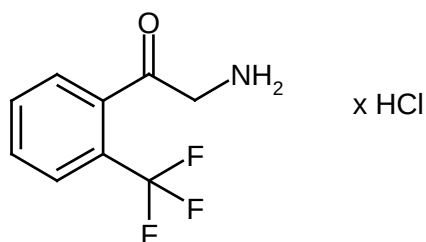
Se obtiene el compuesto del título análogamente al ejemplo 157A mediante reducción con borano del nitrilo del ejemplo 167A (producto bruto) (rendimiento: 31 % d.t.).

CL/EM [procedimiento 3]: $T_r = 2,52$ min; $m/z = 204$ ($M+H$)⁺

- 25 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1,29$ (d, 3H), 3,00-3,11 (m, 2H), 3,13-3,25 (m, 1H), 7,55-7,69 (m, 4H), 7,98 (s a, 3H).

Ejemplo 169A

Clorhidrato de 2-amino-1-[2-(trifluorometil)fenil]etanona



A una disolución de 1,0 g (3,75 mmol) de 2-bromo-1-[(2-trifluorometil)fenil]etanona en 4 ml de acetonitrilo a TA se añaden 413 mg (4,34 mmol) de diformilamido de sodio y se agita durante 2,5 h. Después, se calienta la suspensión a 70 °C y se filtra en caliente. Se lava el sólido con 2 ml de acetonitrilo caliente. Se elimina el disolvente de los filtrados combinados en un evaporador rotatorio. El residuo oleoso oscuro corresponde según CL/EM [procedimiento 8; $T_r = 2,00$ min; $m/z = 260$ ($M+H$)⁺] a la etapa intermedia de diformilo. A este residuo se añaden 10 ml de una disolución etanólica de ácido clorhídrico al 5 % y se agita durante 2 días a TA. Se eliminan los componentes volátiles en un evaporador rotatorio. Se agita el sólido amarillo obtenido en 20 ml de dietiléter durante 10 min a reflujo y después se enfría la suspensión a TA. Se separa por filtración con succión el sólido blanco, se lava con dietiléter y se seca a alto vacío. Se obtienen 570 mg (64 % d.t.) del compuesto del título.

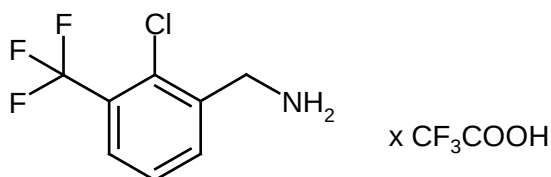
HPLC [procedimiento 2]: $T_r = 3,19$ min;

EM (DCI/ NH_3): $m/z = 204$ ($M+H$)⁺, 221 ($M+NH_4$)⁺

RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 4,53$ (s, 2H), 7,80-7,90 (m, 2H), 7,95 (d, 1H), 8,03 (d, 1H), 8,49 (s a, 3H).

Ejemplo 170A

Trifluoroacetato de [2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]metilamonio



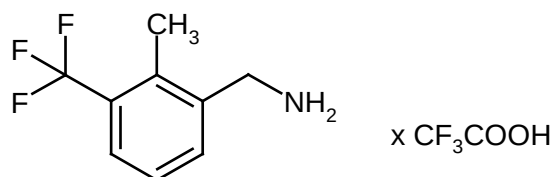
Se activan 1,75 g de amida Rink® (0,96 mmol) (escisión de Fmoc) mediante agitación con 10 ml de una disolución de piperidina al 25 % en DMF durante 30 min, filtración posterior de la resina y de nuevo tratamiento con 10 ml de una disolución de piperidina al 25 % en DMF durante 30 min. Se separa por filtración con succión el polímero, se lava consecutivamente tres veces con DMF, metanol y diclorometano cada vez y después se deja empapar en 10 ml de éster trimetílico del ácido ortofórmico (TMOF). Se añaden 400 mg (1,9 mmol) de 2-cloro-3-(trifluorometil)benzaldehído y se agita la suspensión durante 5 h. Después, se separa por filtración el polímero, se lava consecutivamente tres veces con DMF, metanol y diclorometano cada vez y se seca en un evaporador rotatorio. De nuevo, se deja preempapar el polímero en 10 ml de TMOF, después se añaden 987 mg (3,84 mmol) de borohidruro de tetrabutilamonio y se añaden lentamente 878 μ l (15 mmol) de ácido acético. Se agita la suspensión durante una noche a TA. Se separa por filtración con succión el polímero y se lava consecutivamente cinco veces con DMF, metanol y diclorometano cada vez. A continuación, se agita con 20 ml de ácido trifluoroacético/diclorometano (01:01). Después de 1 h, el polímero se separa por filtración con succión y se lava con diclorometano. Se eliminan los componentes volátiles del filtrado en un evaporador rotatorio y se seca el residuo brevemente a alto vacío. Se obtienen 170 mg (27 % d.t.) del compuesto del título de pureza considerable (> 50 %), que se usa posteriormente en esta forma.

CL/EM [procedimiento 3]: $T_r = 2,30$ min; $m/z = 210$ ($M+H$)⁺

RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 4,25$ (c, 2H), 7,69 (t, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 8,32 (s a, 3H).

Ejemplo 171A

Trifluoroacetato de [2-metil-3-(trifluorometil)fenil]metilamonio



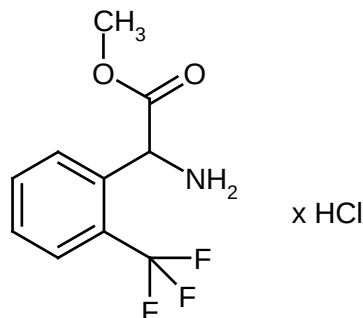
Se prepara el compuesto del título a partir de 2-metil-3-(trifluorometil)benzaldehído según el mismo procedimiento que se describe para el ejemplo 170A (rendimiento: 49 % d.t.).

CL/EM [procedimiento 3]: $T_r = 2,36$ min; $m/z = 190$ (M+H)⁺

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 2,44$ (s, 3H), 4,17 (c, 2H), 7,49 (t, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 8,22 (s a, 3H).

Ejemplo 172A

Clorhidrato de éster metílico de [2-(trifluorometil)fenil]glicina



5

Se disponen 300 mg (1,37 mmol) de DL-[2-(trifluorometil)fenil]glicina en 9 ml de metanol y se añaden lentamente a TA 130 μ l de cloruro de tionilo. Se calienta a reflujo la disolución durante una noche, después se enfría a TA y se eliminan los componentes volátiles en un evaporador rotatorio. Puesto que el residuo contiene según CL/EM todavía aprox. 44 % de reactante, se hace reaccionar de nuevo en las condiciones anteriormente descritas. Después de ello, la reacción se completa. Se obtienen 371 mg (93 % d.t.) del compuesto del título.

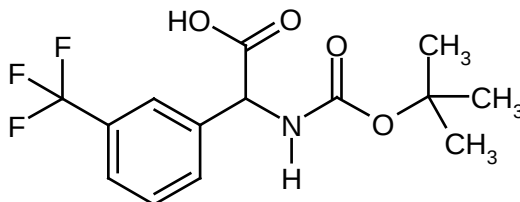
10

CL/EM [procedimiento 3]: $T_r = 2,14$ min; $m/z = 233$ (M+H)⁺

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 3,72$ (s, 3H), 5,27 (s, 1H), 7,66-7,78 (m, 2H), 7,84 (t, 1H), 7,89 (d, 1H), 9,21 (s a, 3H).

Ejemplo 173A

15 *N*-*tert*-Butoxicarbonil-[3-(trifluorometil)fenil]glicina



Se disuelven 226 mg (1,03 mmol) de DL-[3-(trifluorometil)fenil]glicina en 10 ml de una disolución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio al 5 % y se añaden 4 ml de dioxano. Se añaden 261 μ l (1,13 mmol) de dicarbonato de di-*tert*-butilo y se agita la mezcla durante una noche a TA. Para el procesamiento, se acidifica cuidadosamente la disolución hasta pH 2 con ácido clorhídrico 1 N. Se vuelve a disolver el producto precipitado mediante la adición de acetonitrilo y se purifica mediante HPLC preparativa (procedimiento 20). Se obtienen 135 mg (41 % d.t.) del compuesto del título.

20

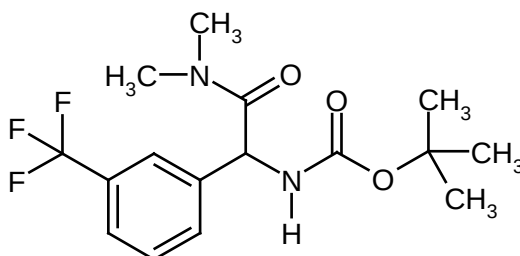
CL/EM [procedimiento 8]: $T_r = 2,53$ min; $m/z = 319$ (M+H)⁺

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1,39$ (s, 9H), 5,28 (d, 1H), 7,59 (t, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 12,99 (s a, 1H).

25

Ejemplo 174A

{2-(Dimetilamino)-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]etil}carbamato de *tert*-butilo



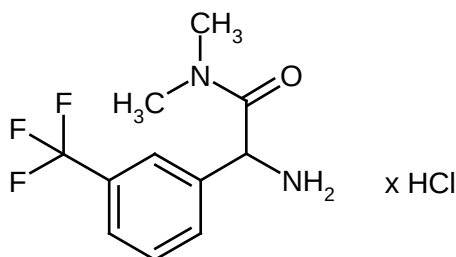
Se disponen 125 mg (392 μ mol) del compuesto del ejemplo 173A y 95 mg de HOBt (705 μ mol) en 8 ml de DMF y se

añaden a TA 135 mg (705 μmol) de EDC. Después de 20 min, se añade una disolución de dimetilamina 2 M en THF (294 μl , 587 μmol) y se agita la mezcla durante una noche a TA. Después de añadir 1 ml de ácido clorhídrico 1 N, se separa la mezcla directamente mediante HPLC preparativa (procedimiento 20). Se obtienen 90 mg (64 % d.t.) del compuesto del título.

- 5 CL/EM [procedimiento 17]: $T_r = 3,55$ min; $m/z = 347$ ($M+H$)⁺.

Ejemplo 175A

Clorhidrato de 2-dimetilamino-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]etano



- 10 Se agitan 130 mg (375 μmol) del compuesto del ejemplo 174A en 2 ml de una disolución de ácido clorhídrico 4 M en dioxano a TA. Después de terminada la reacción, se eliminan los componentes volátiles en un evaporador rotatorio y se seca el residuo a alto vacío. Se obtienen 105 mg (99 % d.t.) del compuesto del título.

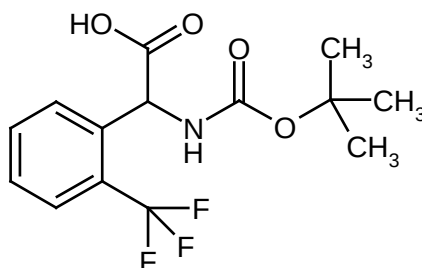
CL/EM [procedimiento 3]: $T_r = 2,42$ min; $m/z = 247$ ($M+H$)⁺

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 5,70$ (s, 1H), 7,72 (t, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,95 (s, 1H), 8,75 (s a, 3H).

- 15 Como alternativa, puede realizarse la escisión del grupo protector *tert*-butoxicarbonilo mediante tratamiento del compuesto del ejemplo 174A con ácido trifluoroacético en exceso en diclorometano. Después de eliminar los componentes volátiles en un evaporador rotatorio, se obtiene el producto en forma de la sal trifluoroacetato.

Ejemplo 176A

N-tert-Butoxicarbonil-[2-(trifluorometil)fenil]glicina

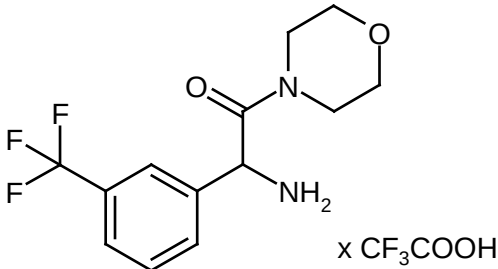
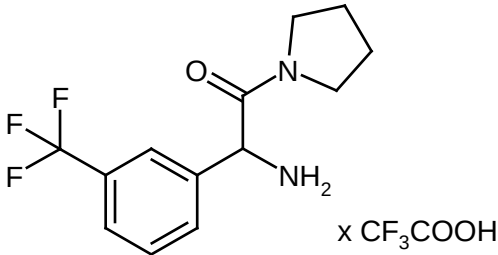
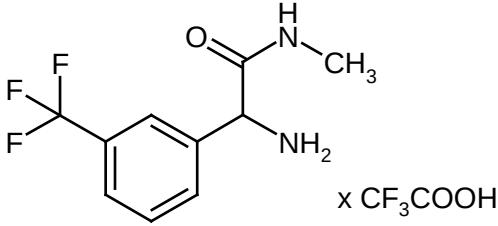


- 20 Se disuelve 1,0 g (4,56 mmol) de DL-[2-(trifluorometil)fenil]glicina en 30 ml de una disolución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio al 5 % y se añaden 4 ml de dioxano. Se añaden 1,15 ml (5,02 mmol) de dicarbonato de di-*tert*-butilo y se agita la mezcla durante una noche a TA. Para el procesamiento, se vierte la mezcla de reacción en 100 ml de ácido clorhídrico 1 N y se extrae tres veces con diclorometano. Se secan las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio y se eliminan los componentes volátiles en un evaporador rotatorio. Se seca el residuo a alto vacío. Se obtienen 1,26 g (86 % d.t.) del compuesto del título.

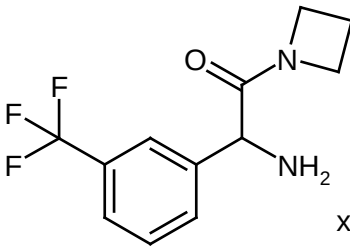
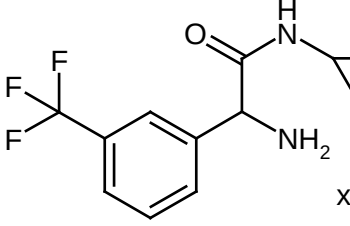
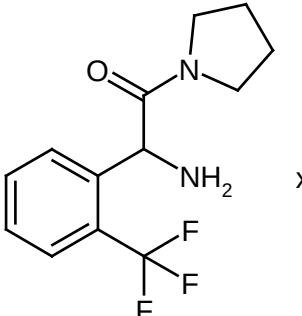
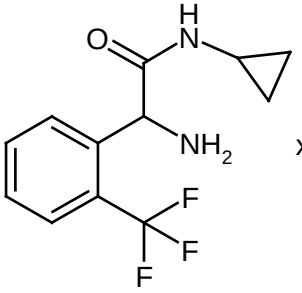
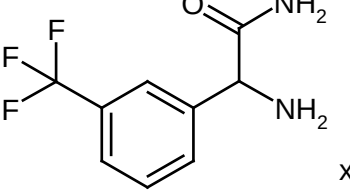
EM [DCI/ NH_3]: $m/z = 337$ ($M+\text{NH}_4$)⁺

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 1,35$ (s, 9H), 5,49 (d, 1H), 7,55 (t, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,69 (t, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 12,99 (s a, 1H).

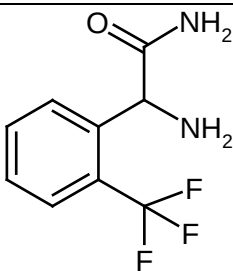
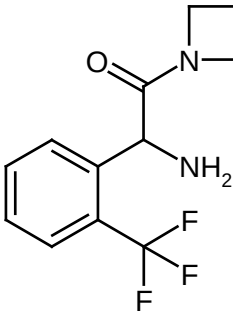
- 30 Según la misma secuencia de reacción de formación de amida/escisión de Boc que se describe en los ejemplos 174A y 175A, se preparan los siguientes compuestos a partir del ejemplo 173A o el ejemplo 176A y las correspondientes aminas (se utiliza la metilamina a este respecto en forma de disolución en etanol; se utiliza el amoníaco en forma de disolución al 33 % en agua):

Nº ejemplo	Estructura	Reactante	Datos analíticos
177A	 x CF ₃ COOH	173A	CL/EM [procedimiento 17]: T _r = 1,12 min; m/z = 289 (M+H) ⁺ .
178A	 x CF ₃ COOH	173A	CL/EM [procedimiento 17]: T _r = 1,44 min; m/z = 273 (M+H) ⁺ .
179A	 x CF ₃ COOH	173A	CL/EM [procedimiento 17]: T _r = 0,81 min; m/z = 233 (M+H) ⁺ .

(continuación)

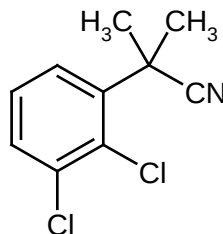
Nº ejemplo	Estructura	Reactante	Datos analíticos
180A	 x CF ₃ COOH	173A	CL/EM [procedimiento 17]: T _r = 1,19 min; m/z = 259 (M+H) ⁺ .
181A	 x CF ₃ COOH	173A	CL/EM [procedimiento 17]: T _r = 1,25 min; m/z = 259 (M+H) ⁺ .
182A	 x CF ₃ COOH	176A	CL/EM [procedimiento 3]: T _r = 2,34 min; m/z = 273 (M+H) ⁺ .
183A	 x CF ₃ COOH	176A	CL/EM [procedimiento 3]: T _r = 2,14 min; m/z = 259 (M+H) ⁺ .
184A	 x CF ₃ COOH	173A	CL/EM [procedimiento 3]: T _r = 1,65 min; m/z = 219 (M+H) ⁺ .

(continuación)

Nº ejemplo	Estructura	Reactante	Datos analíticos
185A	 <chem>NC(=O)C(N)c1ccccc1C(F)(F)F</chem> x <chem>CC(=O)O</chem>	176A	CL/EM [procedimiento 3]: $T_r = 0,95$ min; $m/z = 219$ (M+H) ⁺ .
186A	 <chem>O=C1NCCC1C(N)c2ccccc2C(F)(F)F</chem> x <chem>CC(=O)O</chem>	176A	CL/EM [procedimiento 3]: $T_r = 2,20$ min; $m/z = 259$ (M+H) ⁺ .

Ejemplo 187A

2-(2,3-Diclorobencil)-2-metilpropanonitrilo



5

Se obtienen a partir de 1,00 g de 2,3-diclorofenilacetoniitrilo (5,37 mmol), según los procedimientos descritos en el ejemplo 165A, 1,10 g del compuesto del título (96 % d.t.).

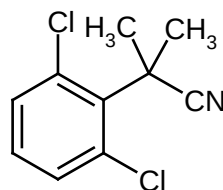
CG/EM [procedimiento 21]: $T_r = 5,56$ min; $m/z = 213$ (M)⁺

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1,81$ (s, 6H), 7,46 (t, 1H), 7,55 (dd, 1H), 7,72 (dd, 1H).

10

Ejemplo 188A

2-(2,6-Diclorobencil)-2-metilpropanonitrilo



Se obtienen a partir de 500 mg de 2,6-diclorofenilacetoniitrilo (2,69 mmol), según el procedimiento descrito en el ejemplo 165A, 262 mg del compuesto del título (46 % d.t.), así como 135 mg (25 % d.t.) del derivado monometilado (véase el ejemplo 189A).

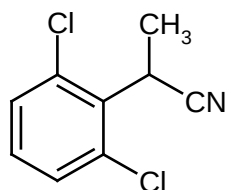
15

CG/EM [procedimiento 21]: $T_r = 5,71$ min; $m/z = 213$ (M)⁺

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 2,01$ (s, 6H), 7,49 (t, 1H), 7,54 (d, 2H).

Ejemplo 189A

2-(2,3-Diclorobencil)propanonitrilo



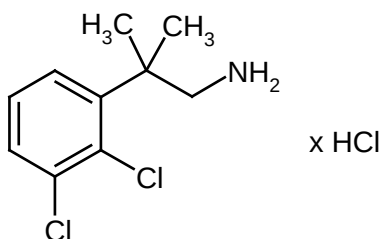
Se obtiene el compuesto del título como producto secundario en la preparación del ejemplo 188A.

- 5 CG/EM [procedimiento 21]: $T_r = 5,28$ min; $m/z = 199$ (M)⁺

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1,60$ (d, 3H), 4,97 (c, 1H), 7,42 (t, 1H), 7,56 (d, 2H).

Ejemplo 190A

Clorhidrato de 2-[2,3-diclorofenil]-2-metilpropanamina



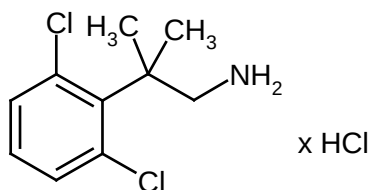
- 10 Se obtiene el compuesto del título análogamente al ejemplo 157A mediante reducción con borano del nitrilo del ejemplo 187A.

CL/EM [procedimiento 17]: $T_r = 1,71$ min; $m/z = 218$ (M+H)⁺

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1,51$ (s, 6H), 3,40 (s, 2H), 7,38 (t, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,80 (s a, 3H).

Ejemplo 191A

- 15 Clorhidrato de 2-[2,6-diclorofenil]-2-metilpropanamina



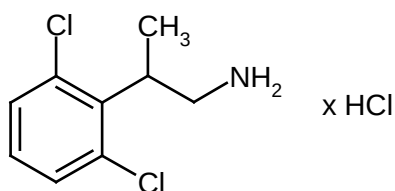
Se obtiene el compuesto del título análogamente al ejemplo 157A mediante reducción con borano del nitrilo del ejemplo 188A.

CL/EM [procedimiento 3]: $T_r = 2,48$ min; $m/z = 218$ (M+H)⁺

- 20 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1,72$ (s, 6H), 3,50 (s, 2H), 7,29 (t, 1H), 7,47 (d, 2H), 8,00 (s a, 3H).

Ejemplo 192A

Clorhidrato de 2-(2,6-diclorofenil)propanamina



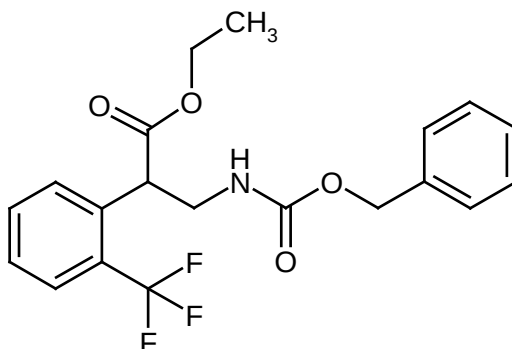
- 25 Se obtiene el compuesto del título análogamente al ejemplo 157A mediante reducción con borano del nitrilo del ejemplo 189A.

CL/EM [procedimiento 3]: $T_r = 2,39$ min; $m/z = 204$ ($M+H$)⁺

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1,40$ (d, 3H), 3,25 (dd, 1H), 3,35 (dd, 1H), 3,93 (m, 1H), 7,32 (t, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,51 (d, 1H), 8,07 (s a, 3H).

Ejemplo 193A

5 Éster etílico del ácido 3-[[[(benciloxi)carbonil]amino]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-propanoico



10 Se prepara una disolución de LDA en atmósfera de argón añadiendo gota a gota lentamente una disolución de n-butil-litio (1,6 M en hexano, 2,6 ml, 4,13 mmol) a una disolución de 591 μ l de diisopropilamina (4,21 mmol) en 3 ml de THF anhidro a -15 °C y agitando durante 10 min a 0 °C. Se enfría esta disolución de LDA a -70 °C y se añade lentamente una disolución de 500 mg de éster etílico del ácido 2-(trifluorometil)fenilacético (2,15 mmol) y carbamato de N-metoximetilbencilo (350 mg, 1,79 mmol) en 3 ml de THF. Después de 15 min a -70 °C, se añaden 1,17 ml (3,95 mmol) de isopropilato de titanio (IV). Se agita posteriormente la mezcla otra hora a esta temperatura, después durante una noche a -60 °C. A continuación, se deja calentar durante una hora hasta 0 °C y se agita otra hora más a esta temperatura. Se mezcla la mezcla con 20 ml de ácido clorhídrico 1 N y se extrae tres veces con diclorometano.

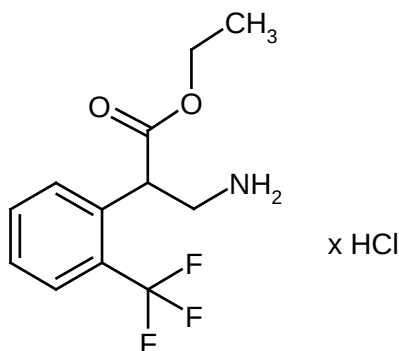
15 Se secan las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de magnesio y se eliminan los componentes volátiles en un evaporador rotatorio. Se seca el residuo a alto vacío. Se obtienen 450 mg (49 % d.t., pureza aprox. 92 %) del compuesto del título.

EM [DCI/NH₃]: $m/z = 413$ ($M+NH_4$)⁺

20 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1,00$ (t, 3H), 3,35 (m, 1H), 3,69 (m, 1H), 3,99-4,11 (m, 2H), 4,23 (t, 1H), 4,99 (s, 2H), 7,26-7,38 (m, 5H), 7,48-7,56 (m, 2H), 7,62-7,75 (m, 3H).

Ejemplo 194A

Clorhidrato de éster etílico del ácido 3-amino-2-[2-(trifluorometil)fenil]propanoico



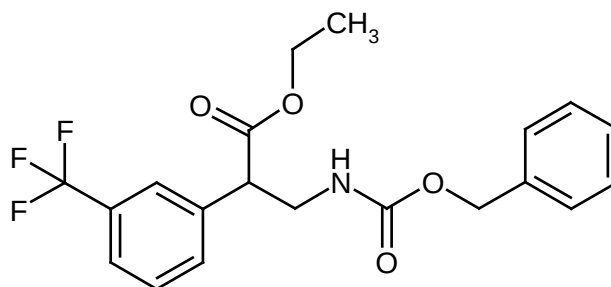
25 Se disuelven 450 mg (1,05 mmol) del compuesto del ejemplo 193A en 10 ml de etanol y se hidrogenan en atmósfera de hidrógeno (presión normal) con 50 mg de paladio (al 10 % sobre carbón) como catalizador. Un control de la reacción después de 18 h muestra la reacción completada. Se separa por filtración el catalizador y se eliminan los componentes volátiles del filtrado en un evaporador rotatorio. Se recoge el residuo en 10 ml de dietiléter y se mezcla con 0,4 ml de una disolución de ácido clorhídrico 4 M en dioxano. Se separa por filtración con succión el sólido precipitado y se seca a alto vacío. Se obtienen 262 mg (84 % d.t.) del compuesto del título.

30 CL/EM [procedimiento 3]: $T_r = 2,52$ min; $m/z = 262$ ($M+H$)⁺

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1,11$ (t, 3H), 3,06 (m, 1H), 3,51 (m, 1H), 4,07-4,18 (m, 2H), 4,31 (m, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,59 (t, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 8,18 (s a, 3H).

Ejemplo 195A

Éster etílico del ácido 3-[[[(benciloxi)carbonil]amino]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-propanoico



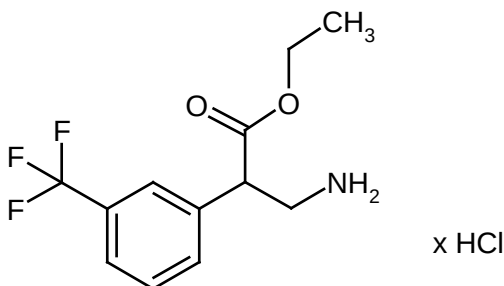
Siguiendo el mismo procedimiento que se describe para el ejemplo 193A, se obtienen a partir de 700 mg (3,02 mmol) de éster etílico del ácido 3-(trifluorometil)fenilacético 334 mg (28 % d.t.) del compuesto del título.

CL/EM [procedimiento 8]: $T_r = 2,83$ min; $m/z = 396$ ($M+H$)⁺

- 5 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1,12$ (t, 3H), 3,40 (m, 1H), 3,60 (m, 1H), 4,00 (t, 1H), 4,03-4,15 (m, 2H), 4,99 (s, 2H), 7,22-7,38 (m, 5H), 7,46 (t, 1H), 7,52-7,70 (m, 4H).

Ejemplo 196A

Clorhidrato de éster etílico del ácido 3-amino-2-[3-(trifluorometil)fenil]propanoico



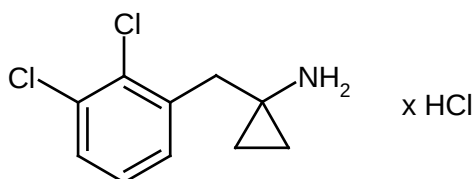
- 10 Análogamente a la preparación del ejemplo 194A, se obtienen a partir de 315 mg del compuesto del ejemplo 195A 220 mg del compuesto del título (pureza de aprox. 87 %, 81 % d.t.). Se usa sin purificación adicional.

CL/EM [procedimiento 8]: $T_r = 1,27$ min; $m/z = 262$ ($M+H$)⁺

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1,12$ (t, 3H), 3,20 (m, 1H), 3,51 (m, 1H), 4,12 (c, 2H), 4,22 (t, 1H), 7,07-7,25 (m, 4H), 8,11 (s a, 3H).

Ejemplo 197A

Clorhidrato de 1-(2,3-diclorobencil)ciclopropanamina



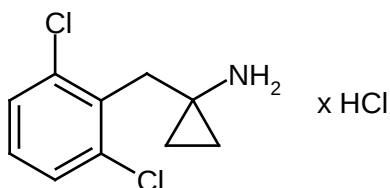
Se obtienen a partir de 1,00 g de 2,3-diclorofenilacetonitrilo (5,37 mmol), según los procedimientos descritos en el ejemplo 162A, 723 mg del compuesto del título (53 % d.t.).

- 20 CL/EM [procedimiento 3]: $T_r = 2,48$ min; $m/z = 216$ ($M+H$)⁺

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 0,71$ (m, 2H), 0,98 (m, 2H), 3,23 (s, 2H), 7,38 (t, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 8,41 (s a, 3H).

Ejemplo 198A

Clorhidrato de 1-(2,6-diclorobencil)ciclopropanamina



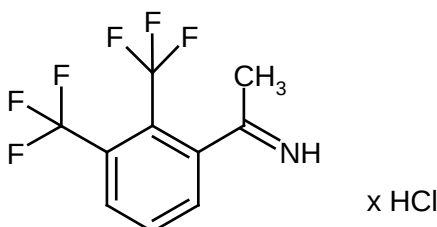
A partir de 1,30 g de 2,6-diclorofenilacetnitrilo (6,99 mmol) se obtienen, según los procedimientos descritos en el ejemplo 162A, 1,24 g del compuesto del título (62 % d.t.).

CL/EM [procedimiento 8]: $T_r = 0,94$ min; $m/z = 216$ ($M+H$)⁺

- 5 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 0,35$ (m, 2H), 0,91 (m, 2H), 3,52 (s, 2H), 7,36 (t, 1H), 7,50 (d, 2H), 8,59 (s a, 3H).

Ejemplo 199A

Cloruro de 1-[2,3-bis(trifluorometil)fenil]etanaminio



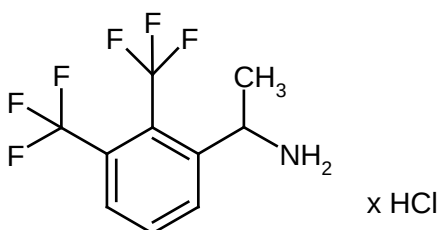
- 10 Se calienta a reflujo en atmósfera de argón una disolución de 200 mg (0,84 mmol) de 2,3-bis(trifluorometil)benzonitrilo en 2,5 ml de tolueno y se añaden 3,59 ml de bromuro de metilmagnesio (disolución 1,4 M en tolueno/THF 03:01; 5 mmol). Se agita adicionalmente durante 3 h a temperatura de reflujo, después se enfría a TA. Después, se añaden gota a gota 10 ml de una disolución sat. de carbonato de sodio. Se diluye la mezcla de reacción con agua y se extrae dos veces con acetato de etilo. Se extraen las fases orgánicas combinadas dos veces con ácido clorhídrico 1 N. Se ajustan las fases acuosas combinadas a pH 12 con lejía de sosa 2 N y se extraen dos veces con diclorometano. Se purifican estas fases orgánicas, se secan sobre sulfato de sodio y se filtran. Al filtrado se añade 1 ml de una disolución de ácido clorhídrico 4 N en dioxano y después se elimina el disolvente en un evaporador rotatorio. Se obtienen 172 mg (67 % d.t.) del compuesto del título.

EM [DCI/NH₃]: $m/z = 256$ ($M+H$)⁺, 273 ($M+NH_4$)⁺

- 20 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 2,82$ (s, 3H), 8,11 (d, 1H), 8,17 (t, 1H), 8,31 (d, 1H), 13,35 (s a, 2H).

Ejemplo 200A

Clorhidrato de 1-[2,3-bis(trifluorometil)fenil]etanamina



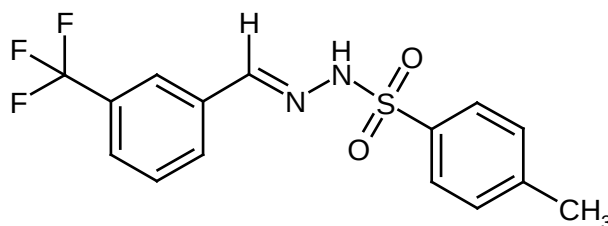
- 25 Se disuelven 170 mg (0,58 mmol) del compuesto del ejemplo 199A en 4 ml de metanol y se añaden consecutivamente a TA 147 mg (2,33 mmol) de cianoborohidruro de sodio y 334 μ l de ácido acético. Se agita la mezcla durante una noche a TA, después se diluye con agua y se extrae dos veces con diclorometano. Se ajusta la fase acuosa ácida a pH 14 con lejía de sosa 2 N y se extrae tres veces con diclorometano. Se secan las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio y se filtran. Se mezcla el filtrado con 1 ml de una disolución de ácido clorhídrico 4 N en dioxano y después se elimina el disolvente en un evaporador rotatorio. Se seca el residuo a alto vacío y corresponde el compuesto del título (160 mg, 93 % d.t.).

EM [DCI/NH₃]: $m/z = 258$ ($M+H$)⁺, 275 ($M+NH_4$)⁺

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1,60$ (d, 3H), 4,65 (c, 1H), 8,03-8,11 (m, 2H), 8,39 (d, 1H), 8,78 (s a, 3H).

Ejemplo 201A

[3-(Trifluorometil)fenil]-p-toluenosulfonilhidrazona



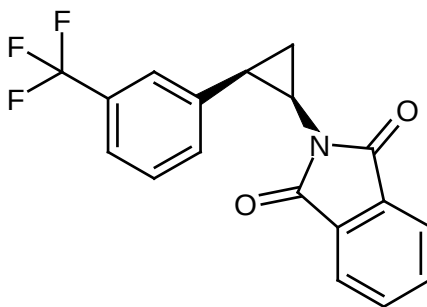
Se añaden lentamente a una disolución de 2,35 g (12,6 mmol) de p-toluenosulfonilhidrazina en 5 ml de metanol a TA 2,00 g de 3-(trifluorometil)benzaldehído. Se agita durante una noche a TA y después se elimina el disolvente en un evaporador rotatorio. Se recoge el residuo en 40 ml de ciclohexano/diclorometano (05:01) y se agita durante una noche. Se separa por filtración con succión el sólido precipitado, se lava con un poco de ciclohexano/diclorometano (05:01) y se seca a alto vacío. Se obtienen así 1,27 g del compuesto del título. Puesto que las aguas madre contienen todavía mucho producto, se concentran en un evaporador rotatorio hasta un volumen de aprox. 10 ml. Se separa por filtración con succión el sólido precipitado de nuevo, se lava con un poco de ciclohexano/acetato de etilo (05:01) y se seca a alto vacío. Se obtienen otros 2,02 g del compuesto del título (rendimiento total 84 % d.t.).

10 CL/EM [procedimiento 19]: $T_r = 3,62$ min; $m/z = 343$ ($M+H$)⁺

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 3,36$ (s, 3H), 7,40 (d, 2H), 7,63 (t, 1H), 7,72-7,79 (m, 3H), 7,85-7,90 (m, 2H), 8,00 (s, 1H), 11,70 (s, 1H).

Ejemplo 202A

cis-N-{2-[3-(Trifluorometil)fenil]ciclopropil}ftalimida

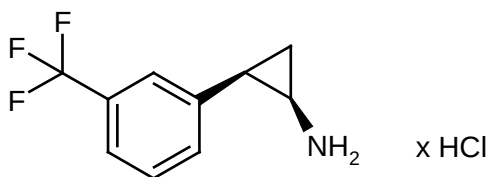


15 Se añaden lentamente a 1,00 g (2,92 mmol) del compuesto del ejemplo 201A en 14 ml de THF a -78 °C en atmósfera de argón 4,38 ml de LiHMDS (solución 1 M en THF, 4,38 mmol). Después de 15 min a esta temperatura, se deja calentar la mezcla de reacción a TA. Se elimina el THF en un evaporador rotatorio. Se añaden 67 mg de cloruro de benciltrietilamonio (0,29 mmol), 13 mg de acetato de rodio dimérico (29 μ mol), 2,02 g de *N*-vinilftalimida (11,68 mmol), así como a continuación 14 ml de dioxano, a la sal de litio restante. Se agita la mezcla de reacción durante una noche a TA, después se vierte en agua y se extrae tres veces con diclorometano. Se secan las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio y se elimina el disolvente en un evaporador rotatorio. Se purifica el residuo mediante HPLC preparativa (según el procedimiento 20, pero con acetonitrilo/0,3 % de ácido clorhídrico en lugar de acetonitrilo/ácido fórmico). Se eliminan los componentes volátiles de las fracciones que contienen producto en un evaporador rotatorio y se seca el residuo a alto vacío. Se obtienen 346 mg del compuesto del título (pureza de aprox. 73 %, 26 % d.t.).

20 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1,30$ (t, 3H), 1,68 (m, 1H), 2,01 (m, 1H), 2,70 (c, 1H), 3,16 (m, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,32-7,41 (m, 3H), 7,69-7,80 (m, 4H).

Ejemplo 203A

30 Clorhidrato de *cis*-2-[3-(trifluorometil)fenil]ciclopropilamina



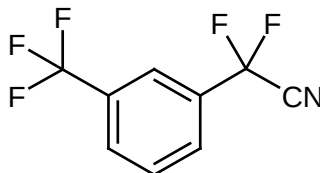
35 Se agitan 346 mg (0,76 mmol) del compuesto del ejemplo 202A en 3 ml de etanol con 185 μ l (3,8 mmol) de hidrato de hidrazina a 40 °C durante 3 h, y después se eliminan todos los componentes volátiles en un evaporador rotatorio. Se mezcla el residuo con 3-4 ml de DMSO, se filtra y se purifica el filtrado mediante HPLC preparativa (procedimiento 20). Se mezclan las fracciones que contienen producto con 3 ml de ácido clorhídrico 1 N y se eliminan los componentes volátiles en un evaporador rotatorio. Se seca el residuo a alto vacío, correspondiendo al compuesto del título (66 mg, 36 % d.t.).

CL/EM [procedimiento 23]: $T_r = 0,65$ min; $m/z = 202$ ($M+H$)⁺

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1,31-1,37$ (m, 2H), 2,49 (m, 1H), 2,89 (m, 1H), 7,56-7,73 (m, 4H), 8,14 (s a, 3H).

Ejemplo 204A

Difluoro-[3-(trifluorometil)fenil]acetonitrilo



5

Se añade gota a gota una disolución de 500 mg de [3-(trifluorometil)fenil]acetonitrilo (2,70 mmol) en 12 ml de THF anhidro a -78 °C a 3,50 ml de una disolución de *tert*-butil-litio (1,7 M en pentano, 5,94 mmol). Se agita la mezcla de reacción marrón durante 1 h a -78 °C, después se añade una disolución de 2,04 g (6,5 mmol) de imida del ácido *N*-fluorobencenosulfónico en 12 ml de THF. Se agita otras 2 h a -78 °C y después se detiene la reacción mediante la adición de ácido clorhídrico 0,1 M. Después de calentar a TA, se extrae la mezcla dos veces con diclorometano. Se lavan las fases orgánicas combinadas con disolución diluida de bicarbonato de sodio, después con disolución sat. de sal común, a continuación se secan sobre sulfato de sodio y se elimina el disolvente en un evaporador rotatorio. Se purifica el residuo mediante HPLC preparativa (procedimiento 20). Se elimina el acetonitrilo de las fracciones que contienen producto en un evaporador rotatorio y se extrae la fase acuosa restante con diclorometano. Se secan las fases orgánicas sobre sulfato de magnesio y se elimina el disolvente en un evaporador rotatorio. Se obtienen 85 mg del compuesto del título con aprox. 81 % de pureza (12 % d.t.).

10

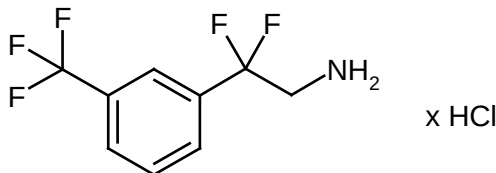
15

CG/EM [procedimiento 21]: $T_r = 1,49$ min; $m/z = 221$ (M)⁺

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 7,35-7,43$ (m, 2H), 7,63-7,70 (m, 2H).

Ejemplo 205A

20 Clorhidrato de 2,2-difluoro-2-[3-(trifluorometil)fenil]etanamina



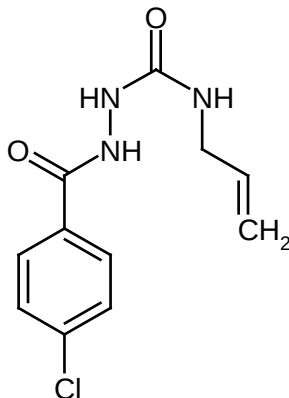
La reducción con borano del compuesto del ejemplo 204A según el procedimiento descrito en el ejemplo 157A proporciona 73 mg (68 % d.t.) del compuesto del título.

CL/EM [procedimiento 23]: $T_r = 0,69$ min; $m/z = 226$ ($M+H$)⁺

25 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 3,37$ (t, 2H), 7,81 (t, 1H), 7,94-8,03 (m, 3H), 8,71 (s a, 3H).

Ejemplo 206A

2-(4-Clorobenzoi)-*N*-alilhidrazincarboxamida



Se disponen en atmósfera de argón 19,00 g (111,4 mmol) de hidrazida del ácido 4-clorobenzoico en 150 ml de THF. Se añaden gota a gota a 50 °C 9,44 g (111,6 mmol) de alilisocianato, disueltos en 110 ml THF y se agita

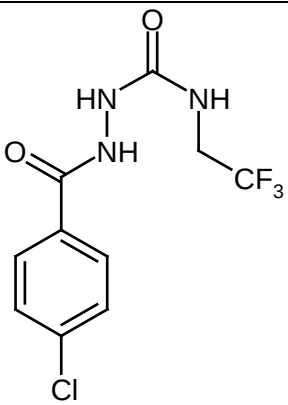
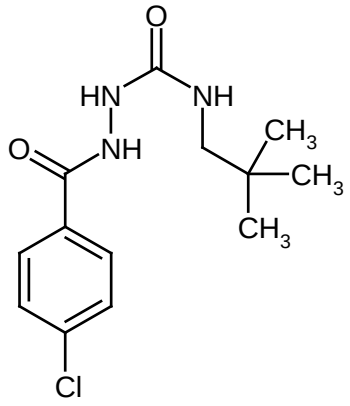
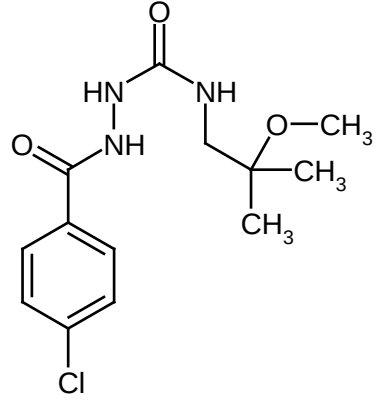
30

adicionalmente la mezcla durante una noche a 50 °C. Se concentra después el disolvente al vacío, se añade al residuo dietiléter y se aísla y purifica el sólido formado mediante filtración y lavado posterior con dietiléter. Se obtienen así 26,80 g (95 % d.t.) del compuesto objetivo.

CL/EM [procedimiento 18]: $T_r = 1,51$ min; EM [ESIpos]: $m/z = 254$ (M+H)⁺

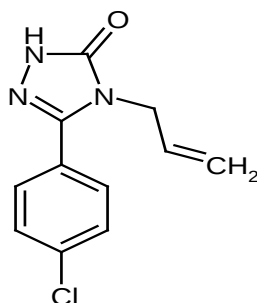
- 5 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 3,60$ -3,70 (m, 2H), 5,01 (d, 1H), 5,15 (d, 1H), 5,80 (m, 1H), 6,70 (s, 1H), 7,56 (d, 2H), 7,90 (d, 2H), 7,92 (s, 1H), 10,21 (s, 1H).

Se preparan de modo análogo los siguientes compuestos:

Nº ejemplo	Estructura	T _r de CL/EM o HPLC, EM [procedimiento]
207A		CL/EM: $T_r = 1,66$ min [8] [ESIpos]: $m/z = 296$ (M+H) ⁺
208A		CL/EM: $T_r = 2,75$ min [17] [ESIpos]: $m/z = 284$ (M+H) ⁺
209A		CL/EM: $T_r = 2,07$ min [17] [ESIpos]: $m/z = 300$ (M+H) ⁺

Ejemplo 210A

- 10 5-(4-Clorofenil)-4-alil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



Se calientan a reflujo 26,80 g (105,6 mmol) de 2-(4-clorobenzoil)-N-alilhidrazincarboxamida del ejemplo 206A en 211 ml de lejía de sosa 3 N durante una noche. Después de enfriar, se ajusta a pH 10 con ácido clorhídrico 6 N, precipitando el producto casi completamente. El precipitado se separa por filtración con succión, se lava con mucha agua y se agita a continuación con metanol. Se recupera un precipitado blanco insoluble que se separa por filtración. Se concentra el filtrado al vacío y se seca el residuo restante a alto vacío. Se obtienen así 21,5 g (86 % d.t.) del compuesto objetivo.

CL/EM [procedimiento 18]: $T_r = 1,79$ min; EM [ESIpos]: $m/z = 236$ (M+H)⁺

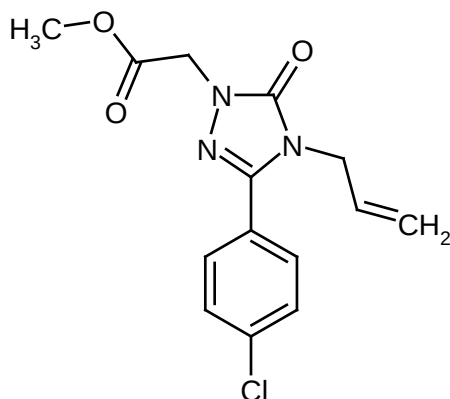
RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 4,30$ - $4,35$ (m, 2H), $4,90$ (d, 1H), $5,12$ (d, 1H), $5,85$ (m, 1H), $7,57$ (d, 2H), $7,63$ (d, 2H), $12,06$ (s, 1H).

Se preparan de modo análogo los siguientes compuestos:

Nº ejemplo	Estructura	Reactante	T _r de CL/EM o HPLC, EM [procedimiento]
211A		207A	CL/EM: $T_r = 2,66$ min [19] [ESIpos]: $m/z = 278$ (M+H) ⁺
212A		208A	CL/EM: $T_r = 2,98$ min [19] [ESIpos]: $m/z = 266$ (M+H) ⁺
213A		209A	CL/EM: $T_r = 1,91$ min [8] [ESIpos]: $m/z = 282$ (M+H) ⁺

Ejemplo 214A

Éster metílico del ácido [3-(4-clorofenil)-4-alil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]acético

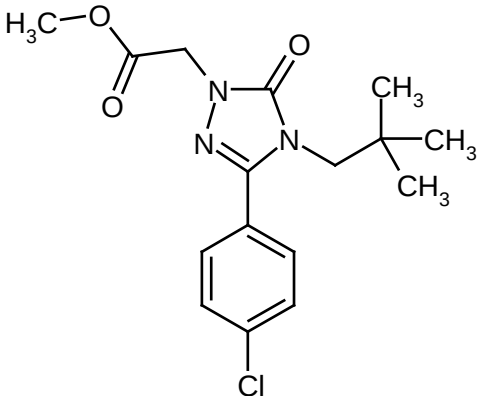
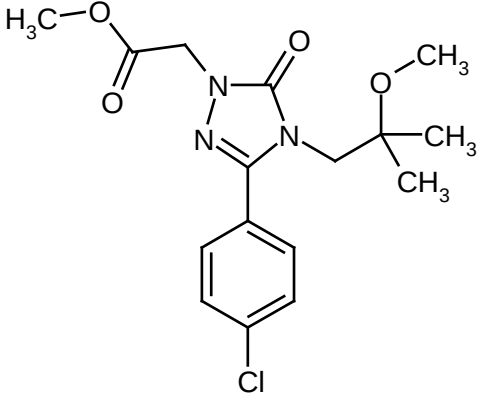


- 5 Se añaden 13,87 g (100,35 mmol) de carbonato de potasio a 21,50 g (91,2 mmol) de 5-(4-clorofenil)-4-alil-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-ona del ejemplo 210A y 11,88 g (109,5 mmol) de éster metílico del ácido cloroacético en 350 ml de acetonitrilo y se calienta la mezcla a reflujo con agitación durante 5 h. Se concentra después y se lava el residuo recogido en acetato de etilo con ácido clorhídrico 1 N y a continuación con disolución saturada de cloruro de sodio. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio. Después de filtrar, se concentra el filtrado al vacío. Después de purificar mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 02:01), se obtienen 24,00 g (85 % d.t.) del compuesto objetivo.
- 10 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 3,70 (s, 3H), 4,36-4,43 (m, 2H), 4,72 (s, 2H), 4,93 (d, 1H), 5,15 (d, 1H), 5,86 (m, 1H), 7,60 (d, 2H), 7,66 (d, 2H).

Se preparan de modo análogo los siguientes compuestos:

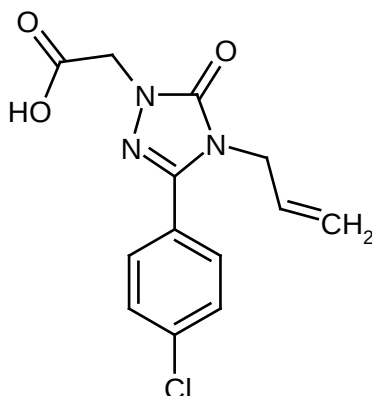
Nº ejemplo	Estructura	Reactante	T _r de CL/EM o HPLC, EM [procedimiento]
215A		211A	CL/EM: T _r = 2,39 min [8] [ESIpos]: m/z = 364 (M+H) ⁺

(continuación)

Nº ejemplo	Estructura	Reactante	T _r de CL/EM o HPLC, EM [procedi-miento]
216A		212A	CL/EM: T _r = 3,36 min [19] [ESIpos]: m/z = 338 (M+H) ⁺
217A		213A	CL/EM: T _r = 2,19 min [8] [ESIpos]: m/z = 354 (M+H) ⁺

Ejemplo 218A

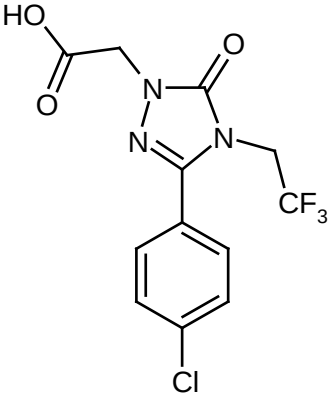
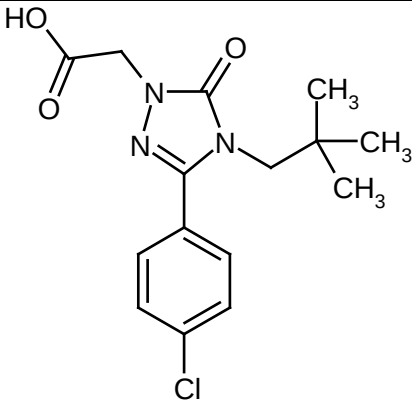
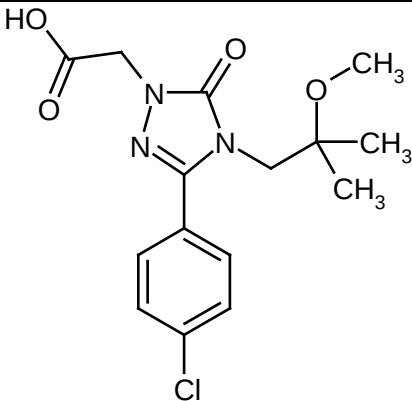
Ácido [3-(4-clorofenil)-4-alil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]acético



- 5 Se disponen 4,88 g (15,9 mmol) de éster etílico del ácido [3-(4-clorofenil)-4-alil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]acético del ejemplo 214A en 48 ml de metanol y se agitan con 5 ml de lejía de potasa al 20 % durante 2 h a temperatura ambiente. Se concentra la disolución aproximadamente a la mitad, a continuación se diluye con agua y se extrae con acetato de etilo. Se acidifica la fase acuosa con aprox. 2 ml de ácido clorhídrico conc. y se extrae dos veces con 100 ml de acetato de etilo cada vez. Se combinan los últimos extractos orgánicos, se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran al vacío. Después de secar a alto vacío, se obtienen así 4,20 g (90 % d.t.) del compuesto objetivo.

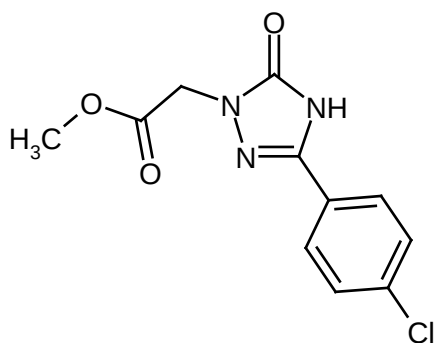
CL/EM [procedimiento 8]: T_r = 2,93 min; EM [ESIpos]: m/z = 294 (M+H)⁺RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 4,36-4,43 (m, 2H), 4,59 (s, 2H), 4,93 (d, 1H), 5,15 (d, 1H), 5,87 (m, 1H), 7,60 (d, 2H), 7,67 (d, 2H), 13,17 (s, 1H).

Se preparan de modo análogo los siguientes compuestos:

Nº ejemplo	Estructura	Reactante	T _r de CL/EM o HPLC, EM [procedimiento]
219A		215A	CL/EM: T _r = 2,69 min [19] [ESIpos]: m/z = 336 (M+H) ⁺
220A		216A	CL/EM: T _r = 2,98 min [19] [ESIpos]: m/z = 324 (M+H) ⁺
221A		217A	CL/EM: T _r = 2,69 min [17] [ESIpos]: m/z = 340 (M+H) ⁺

Ejemplo 222A

Éster metílico del ácido [3-(4-clorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]acético



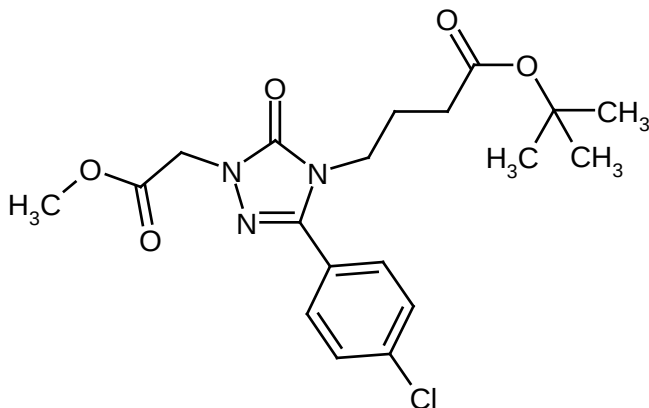
Se disuelven en atmósfera de argón 200 mg (0,65 mmol) del compuesto del ejemplo 214A, 49 μ l de ácido fórmico (1,3 mmol), 226 μ l de trietilamina (1,63 mmol) y 38 mg de tetraakis(trifenilfosfina)paladio (0) (32 μ mol) en 2 ml de dioxano desgasificado y se agitan durante una noche a temperatura de reflujo. Para disolver el sólido precipitado, se diluye la mezcla de reacción después de enfriar a TA con 20 ml de metanol. Se separa por filtración el catalizador de paladio y se eliminan del filtrado los componentes volátiles en un evaporador rotatorio. Se agita el residuo con 5 ml de acetonitrilo y después se separa por filtración con succión. Se lava el sólido con acetonitrilo y se seca a alto vacío. Corresponde al compuesto del título con una pureza de aprox. 76 % (130 mg, 57 % d.t.) y se usa sin purificación adicional en la reacción siguiente.

10 CL/EM [procedimiento 19]: T_r = 2,34 min; m/z = 268 ($M+H$)⁺

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 3,70 (s, 3H), 4,63 (s, 2H), 7,59 (d, 2H), 7,80 (d, 2H).

Ejemplo 223A

Éster metílico del ácido {4-[4-(*tert*-butoxi)-4-oxo-*n*-butil]-3-(4-clorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il}acético



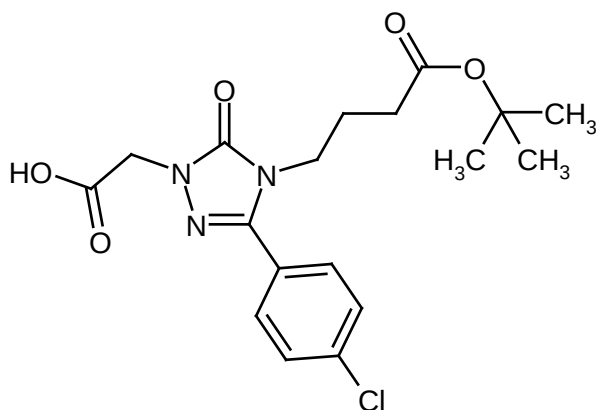
15 Se mezcla en atmósfera de argón una disolución de 130 mg (0,38 mmol) del compuesto del ejemplo 222A en 1 ml de DMF y 2 ml de DME a 0 °C con 505 μ l de una disolución de LiHMDS (1 M en THF, 505 μ mol). Se elimina el baño de enfriamiento y se deja en agitación durante 15 min a TA, antes de añadir 113 mg (505 μ mol) de éster *tert*-butílico del ácido 4-bromobutanoico. Se agita la mezcla durante una noche a 70 °C. Después de enfriar, se añaden 0,5 ml de ácido clorhídrico 1 N. Se separa después la mezcla de reacción directamente mediante HPLC preparativa (procedimiento 20). Se obtienen 48 mg (30 % d.t.) del compuesto del título.

CL/EM [procedimiento 17]: T_r = 3,67 min; m/z = 410 ($M+H$)⁺

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 1,31 (s, 9H), 1,69 (quin, 2H), 2,12 (t, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,79 (t, 2H), 4,69 (s, 2H), 7,52 (d, 2H), 7,70 (d, 2H).

Ejemplo 224A

25 Ácido {4-[4-(*tert*-butoxi)-4-oxo-*n*-butil]-3-(4-clorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il}acético



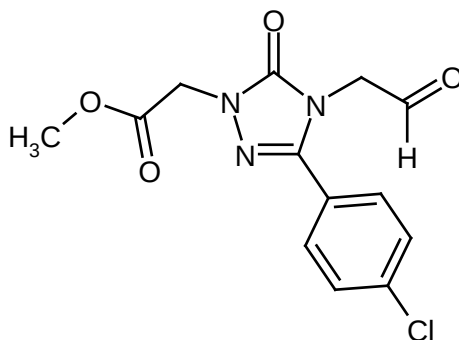
A una disolución de 48 mg (117 μmol) del compuesto del ejemplo 223A en 2 ml de metanol se añade una disolución de hidróxido de litio 1 N en agua (470 μl , 470 μmol). Después de 1 h a TA, se elimina el metanol en un evaporador rotatorio. Se disuelve el residuo en DMSO y se purifica mediante HPLC preparativa. Se obtienen 41 mg (88 % d.t.) del compuesto del título.

CL/EM [procedimiento 8]: $T_r = 2,48 \text{ min}$; $m/z = 396 (M+H)^+$

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 1,33 \text{ (s, 9H)}$, $1,68 \text{ (quin, 2H)}$, $2,14 \text{ (t, 2H)}$, $3,77 \text{ (t, 2H)}$, $4,54 \text{ (s, 2H)}$, $7,61 \text{ (d, 2H)}$, $7,70 \text{ (d, 2H)}$, $13,14 \text{ (s a, 1H)}$.

Ejemplo 225A

Éster metílico del ácido [3-(4-clorofenil)-4-(2-oxoetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]acético



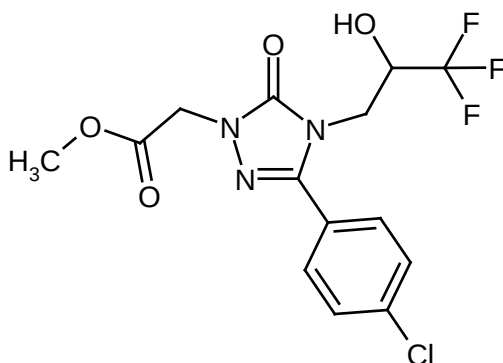
Se disponen 1,00 g (3,25 mmol) del compuesto del ejemplo 214A y 217 mg de OsEnCat 40 (tetróxido de osmio microencapsulado, 0,3 mmol/g, 65 μmol) en 20 ml de dioxano y 9 ml de agua y se añaden lentamente a TA 2,09 g (9,8 mmol) de peryodato de sodio. Se deja reaccionar con agitación fuerte (1-4 días) hasta que el control de HPLC de la mezcla de reacción muestra una reacción adecuada. Para el procesamiento, se elimina el catalizador de osmio mediante filtración, se lava posteriormente con dioxano y se eliminan del filtrado total los disolventes orgánicos en un evaporador rotatorio. Se diluye el residuo acuoso con más agua y se extrae tres veces con diclorometano. Se secan las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio y se elimina el disolvente en un evaporador rotatorio. Se seca el residuo oleoso a alto vacío. Se obtienen 948 mg (pureza de aproximadamente 84 %, 79 % d.t.) del compuesto del título.

CL/EM [procedimiento 17]: $T_r = 1,89 \text{ min}$; $m/z = 310 (M+H)^+$

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 3,79 \text{ (s, 3H)}$, $4,61 \text{ (s, 2H)}$, $4,67 \text{ (s, 2H)}$, $7,37\text{-}7,59 \text{ (m, 4H)}$, $9,62 \text{ (s, 1H)}$.

Ejemplo 226A

Éster metílico del ácido [3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]acético (racemato)



Se añaden a 0 °C consecutivamente a una disolución de 948 mg (2,57 mmol) del compuesto del ejemplo 225A en 17 ml de THF 6,69 ml de una disolución de (trifluorometil)trimetilsilano 0,5 M en THF (3,34 mmol), así como 39 µl de una disolución de fluoruro de tetra-n-butilamonio 1 M en THF (39 µmol). Se deja aumentar la temperatura a TA y se agita posteriormente durante otra hora. Para el procesamiento, se añaden a la mezcla de reacción 8 ml de ácido clorhídrico 1 N. Se deja en agitación durante 1 h a TA, antes de eliminar el THF en un evaporador rotatorio. Se extrae el residuo acuoso con acetato de etilo. Se lava la fase orgánica dos veces con agua y una vez con disolución sat. de sal común, se seca sobre sulfato de magnesio y se elimina el disolvente en un evaporador rotatorio. Se purifica el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (fase móvil: diclorometano/metanol 100:1 → 100:2). Se obtienen 630 mg (65 % d.t.) del compuesto del título.

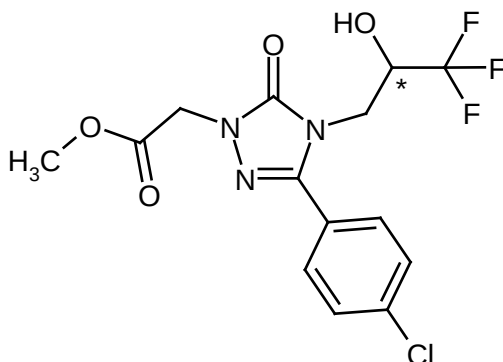
CL/EM [procedimiento 8]: $T_r = 2,23$ min; $m/z = 380$ (M+H)⁺

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 3,70 (s, 3H), 3,84 (dd, 1H), 4,00 (dd, 1H), 4,25 (m, 1H), 4,71 (s, 2H), 6,91 (d, 1H), 7,63 (d, 2H), 7,76 (d, 2H).

El racemato del ejemplo 226A puede separarse mediante HPLC en fase quiral en los enantiómeros [columna: fase de gel de sílice quiral basada en el selector poli(*N*-metacriloil-L-isoleucin-3-pentilamida, 430 mm x 40 mm; eluyente: gradiente de etapas de iso-hexano/acetato de etilo 1:1 → acetato de etilo → iso-hexano/acetato de etilo 01:01; flujo: 80 ml/min; temperatura: 24 °C; detección UV: 260 nm]. Se obtienen de este modo a partir de 615 mg de compuesto racémico 265 mg del enantiómero 1 que eluye en primer lugar (ejemplo 227A), así como 271 mg del enantiómero 2 que eluye después (ejemplo 228A).

Ejemplo 227A

Éster metílico del ácido [3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]acético (enantiómero 1)

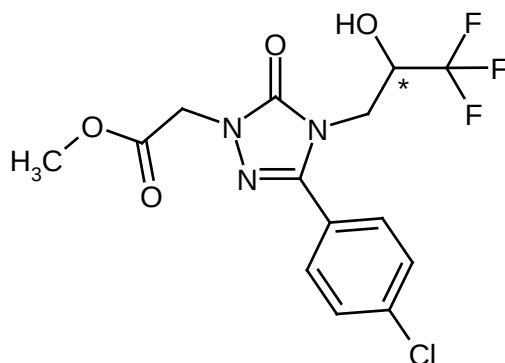


Enantiómero que eluye en primer lugar en la separación de racemato del ejemplo 226A.

$T_r = 3,21$ min [columna: fase de gel de sílice quiral basada en el selector poli(*N*-metacriloil-L-isoleucin-3-pentilamida, 250 mm x 4,6 mm; eluyente: iso-hexano/acetato de etilo 1:1; flujo: 1 ml/min; detección UV: 260 nm].

Ejemplo 228A

Éster metílico del ácido [3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]acético (enantiómero 2)

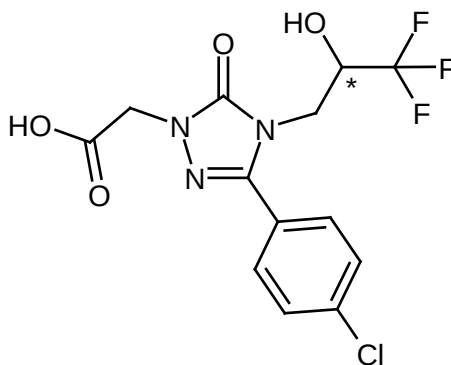


Enantiómero que eluye en último lugar en la separación de racemato del ejemplo 226A.

$T_r = 4,48$ min [columna: fase de gel de sílice quiral basada en el selector poli(*N*-metacrililoil-*L*-isoleucin-3-pentilamida, 250 mm x 4,6 mm; eluyente: iso-hexano/acetato de etilo 1:1; flujo: 1 ml/min; detección UV: 260 nm].

5 **Ejemplo 229A**

Ácido [3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]acético (*enantiómero 1*)



10 Se disuelve el éster enantioméricamente puro del ejemplo 227A (265 mg, 0,70 mmol) en 14 ml de metanol y se añaden 2,8 ml de una disolución de hidróxido de litio 1 M en agua. Se agita la mezcla durante 1 h a TA y después se elimina el metanol en un evaporador rotatorio. Se diluye el residuo con 200 ml de agua y se extrae una vez con diclorometano. Se desecha esta fase orgánica. Se acidifica la fase acuosa lentamente a pH 2 con ácido clorhídrico 1 N. Se extrae el producto tres veces con diclorometano, se secan las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio y se elimina el disolvente en un evaporador rotatorio. Se seca el residuo a alto vacío. Se obtienen así 142 mg (56 % d.t.) del compuesto del título. Puesto que la fase acuosa contiene todavía producto adicional, se concentra en un evaporador rotatorio hasta sequedad, se disuelve el residuo en un poco de DMSO y se purifica mediante HPLC preparativa (procedimiento 20). Se obtienen 71 mg (28 % d.t.) adicionales del compuesto del título puro.

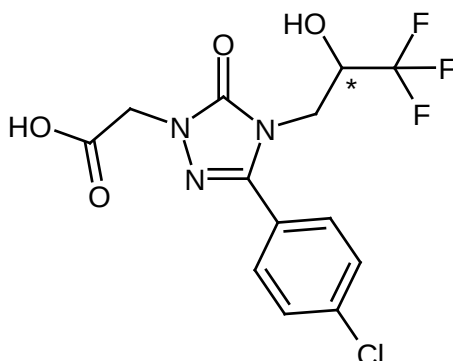
$[\alpha]_D^{20} = +3,4^\circ$ (metanol, $c = 0,37$ g/100 ml)

CL/EM [procedimiento 17]: $T_r = 2,83$ min; $m/z = 366$ ($M+H$)⁺

20 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 3,84$ (dd, 1H), 4,00 (dd, 1H), 4,25 (m, 1H), 4,58 (s, 2H), 6,91 (d, 1H), 7,63 (d, 2H), 7,78 (d, 2H), 13,20 (s a, 1H).

Ejemplo 230A

Ácido [3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]acético (*enantiómero 2*)



Se obtienen análogamente al ejemplo 229A, a partir de 271 mg del éster enantioméricamente puro del ejemplo 228A, 210 mg (80 % d.t.) del compuesto del título.

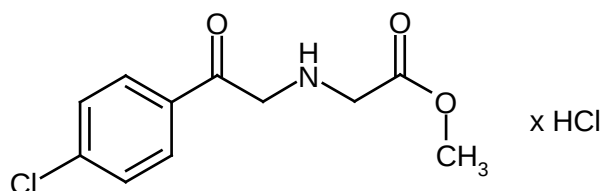
$[\alpha]_D^{20} = -4,6^\circ$ (metanol, $c = 0,44$ g/100 ml)

5 CL/EM [procedimiento 17]: $T_r = 2,83$ min; $m/z = 366$ (M+H)⁺

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 3,84$ (dd, 1H), 4,00 (dd, 1H), 4,25 (m, 1H), 4,58 (s, 2H), 6,91 (d, 1H), 7,63 (d, 2H), 7,78 (d, 2H), 13,20 (s a, 1H).

Ejemplo 231A

Éster metílico del ácido {[2-(4-clorofenil)-2-oxoetil]amino}acético



10

A una disolución de clorhidrato de éster metílico de glicina (5,00 g, 39,8 mmol) en 80 ml de metilisobutilcetona se añaden 12,6 g de carbonato de sodio y se agita la mezcla durante una noche a TA. A continuación, se añade gota a gota a esta suspensión una disolución de 2-bromo-1-(4-clorofenil)etanona (8,37 g, 35,8 mmol) en 40 ml de metilisobutilcetona. Se agita la mezcla durante otra hora a TA, después se separa por filtración con succión el sólido y se lava con 55 ml de metilisobutilcetona. Se acidifica el filtrado con 12 ml de ácido clorhídrico 6 N, después se mezcla con 6,4 ml de isopropanol. Se separa por filtración con succión el sólido precipitado, se lava con un poco de metilisobutilcetona, después se agita con 240 ml de acetonitrilo y se separa por filtración con succión de nuevo. Se obtienen así 3,41 g (34 % d.t.) del compuesto del título puro.

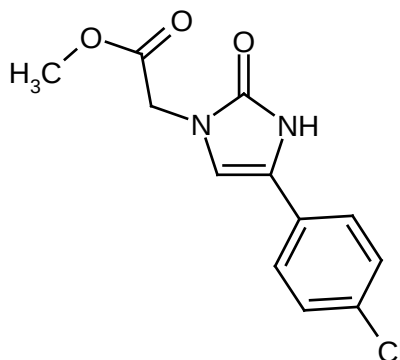
15

CL/EM [procedimiento 3]: $T_r = 2,20$ min; $m/z = 242$ (M+H)⁺.

20

Ejemplo 232A

Éster metílico del ácido [4-(4-clorofenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-il]acético



Se añade gota a gota una disolución de 3,41 g (12,27 mmol) del compuesto del ejemplo 23A en 14 ml de metanol/agua a una disolución de 995 mg (12,27 mmol) de isocianato de potasio en 11 ml de metanol/agua (07:03). Se agita durante 1 h a TA. Se diluye la suspensión densa con 7,4 ml de agua y 39 ml de metanol para facilitar la agitación, después se calienta a reflujo durante 1 h y a continuación se deja reposar durante una noche a TA. Después de enfriar a 0 °C, se separa por filtración el precipitado, se lava con agua enfriada con hielo y se seca

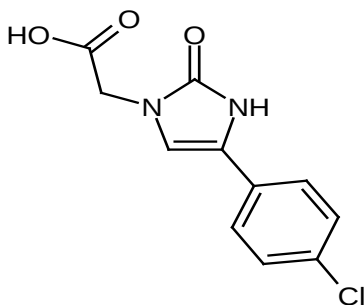
25

durante una noche en armario de secado a 60 °C. Se obtienen 2,84 g (76 % d.t.) del compuesto del título.

CL/EM [procedimiento 4]: $T_r = 2,03$ min; $m/z = 267$ (M+H)⁺.

Ejemplo 233A

Ácido [4-(4-clorofenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-il]acético



5

Se disponen 770 mg (2,89 mmol) de éster metílico del ácido [4-(4-clorofenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-il]acético del ejemplo 232A en 20 ml de metanol, se añaden 5,8 ml de disolución acuosa de hidróxido de litio 1 M y se agita durante 18 h a temperatura ambiente. Se retira después el metanol en un evaporador rotatorio y se acidifica el residuo con ácido clorhídrico 1 N. Se separa por filtración con succión el precipitado que ha precipitado, se lava con agua y se seca a alto vacío. Se obtienen así 690 mg (94 % d.t.) del compuesto objetivo.

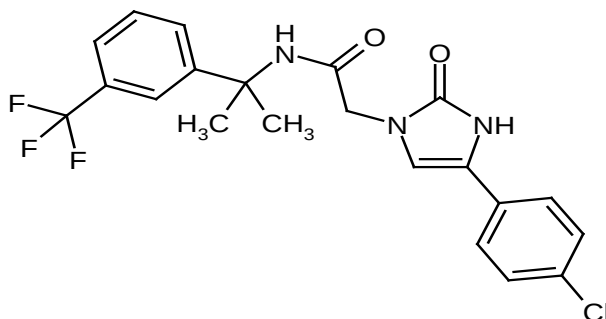
10

CL/EM [procedimiento 17]: $T_r = 2,19$ min; EM [ESIpos]: $m/z = 253$ (M+H)⁺

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 4,30$ (s, 2H), 7,08 (s, 1H), 7,41 (d, 2H), 7,51 (d, 2H), 10,08 (s, 1H), 13,01 (s, 1H).

Ejemplo 234A

15 2-[4-(4-Clorofenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-il]-N-{1-metil-1-[3-(trifluorometil)fenil]etil}acetamida



20

Se disponen 318 mg (1,26 mmol) de ácido [4-(4-clorofenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-il]acético del ejemplo 233A en 10 ml de DMF y se añaden 221 mg (1,64 mmol) de HOBt, así como 314 mg (1,64 mmol) de clorhidrato de EDC. Después de 10 min de agitación, se añaden 332 mg (1,64 mmol) de 1-metil-1-[(3-trifluorometil)fenil]etilamina del ejemplo 1A y se agita la mezcla durante una noche a temperatura ambiente. Para el procesamiento, se agita la mezcla de reacción con 100 ml de agua. A continuación, se separa por filtración con succión el precipitado que ha precipitado, se lava con agua y se seca a alto vacío. Se realiza una purificación adicional mediante HPLC preparativa [procedimiento 10]. Se obtienen así 209 mg (38 % d.t.) del compuesto objetivo.

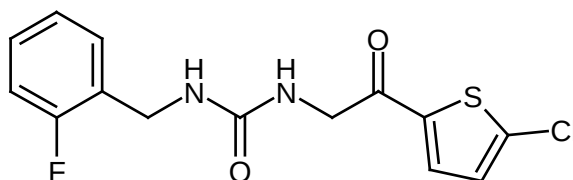
CL/EM [procedimiento 17]: $T_r = 3,57$ min; EM [ESIpos]: $m/z = 438$ (M+H)⁺

25

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1,60$ (s, 6H), 4,26 (s, 2H), 6,96 (s, 1H), 7,32-7,69 (m, 8H), 8,71 (s, 2H), 10,71 (s, 1H).

Ejemplo 235A

1-[2-(5-Cloro-2-tienil)-2-oxoetil]-3-(2-fluorobencil)urea



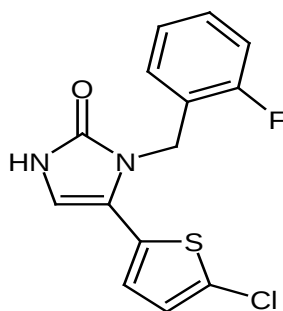
Se disponen 850 mg (4,007 mmol) de clorhidrato de 2-amino-1-(4-cloro-2-tienil)etanona en 26 ml de diclorometano, se enfrían a 0 °C y se añade gota a gota una disolución de 606 mg (4,007 mmol) de 2-fluorobencilisocianato en 2 ml de diclorometano. Se agita posteriormente durante 10 min a 0 °C y después se añade gota a gota una disolución de 518 mg (4,007 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina en 4 ml de diclorometano. Después de agitar durante dos horas a temperatura ambiente, se concentra la mezcla de reacción y se hace reaccionar posteriormente el producto bruto (1.300 mg, 99 % d.t.) sin purificación.

CL/EM [procedimiento 8]: $T_r = 2,11$ min; EM [ESIpos]: $m/z = 327$ (M+H)⁺

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1,60$ (s, 6H), 4,26 (s, 2H), 6,96 (s, 1H), 7,32-7,69 (m, 8H), 8,71 (s, 2H), 10,71 (s, 1H).

Ejemplo 236A

5-(5-Cloro-2-tienil)-1-(2-fluorobencil)-1,3-dihidro-2H-imidazol-2-ona



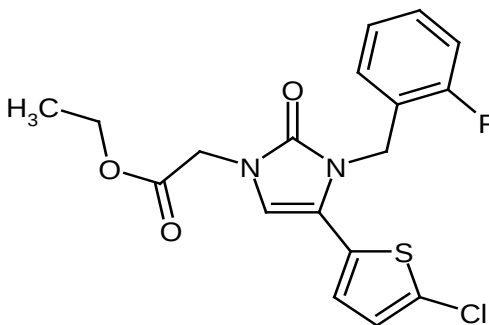
Se suspenden 1300 mg (aprox.. 4,0 mmol) de 1-[2-(5-cloro-2-tienil)-2-oxoetil]-3-(2-fluorobencil)urea (ejemplo 235A) en 15 ml de ácido clorhídrico concentrado, se diluyen con 15 ml de metanol y se agita durante 2 h a TA. Se filtra la suspensión, se concentra el filtrado al vacío y se purifica el residuo mediante HPLC preparativa [procedimiento 10]. Se obtienen así 220 mg (18 % d.t.) del compuesto objetivo.

CL/EM [procedimiento 7]: $T_r = 2,10$ min; EM [ESIpos]: $m/z = 309$ (M+H)⁺

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 4,90$ (s, 2H), 6,78-7,38 (m, 7H), 10,61 (s, 1H).

Ejemplo 237A

Éster etílico del ácido [4-(5-cloro-2-tienil)-3-(2-fluorobencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-il]acético



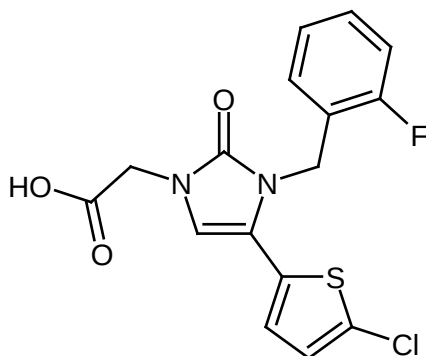
Se agitan 650 mg (2,15 mmol) de 5-(5-cloro-2-tienil)-1-(2-fluorobencil)-1,3-dihidro-2H-imidazol-2-ona del ejemplo 236A, 516 mg (4,21 mmol) de éster etílico del ácido cloroacético y 582 mg (4,21 mmol) de carbonato de potasio en 12 ml de acetonitrilo durante 7 h a 80 °C. Se diluye la disolución de reacción con acetato de etilo y se lava tres veces con disolución saturada de cloruro de sodio. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio. Después de filtrar el agente de secado, se concentra el filtrado al vacío. Después de purificar mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente:ciclohexano/acetato de etilo en primer lugar 5:1, después 1:1), se obtienen 610 mg (74 % d.t.) del compuesto objetivo.

CL/EM [procedimiento 17]: $T_r = 3,74$ min; EM [ESIpos]: $m/z = 395$ (M+H)⁺

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1,22$ (t, 3H), 4,18 (c, 2H), 4,51 (s, 2H), 4,97 (s, 2H), 6,86-6,94 (m, 2H), 6,98 (s, 1H), 7,05 (d, 1H), 7,10-7,22 (m, 2H), 7,27-7,36 (m, 1H).

Ejemplo 238A

Ácido [4-(5-cloro-2-tienil)-3-(2-fluorobencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-il]acético



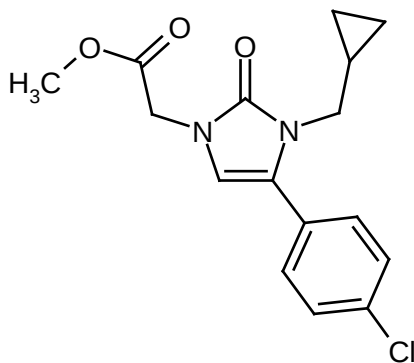
Se obtienen análogamente a las instrucciones del ejemplo 129A, a partir de 165 mg (0,418 mmol) del compuesto del ejemplo 237A, 150 mg (99 % d.t.) del compuesto objetivo.

CL/EM [procedimiento 7]: $T_r = 2,01$ min; EM [ESIpos]: $m/z = 367$ (M+H)⁺

- 5 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 4,40$ (s, 2H), 4,97 (s, 2H), 6,82-6,95 (m, 2H), 6,98 (s, 1H), 7,04-7,22 (m, 3H), 7,25-7,36 (m, 1H).

Ejemplo 239A

Éster metílico del ácido [4-(4-clorofenil)-3-(ciclopropilmetil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-il]acético



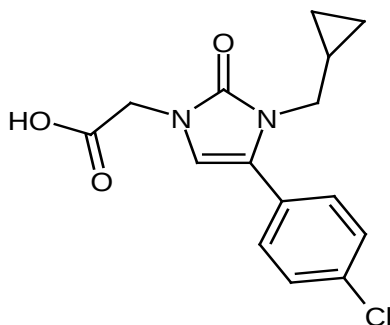
- 10 Se disponen 300 mg (1,13 mmol) del compuesto del ejemplo 232A junto con 1,10 g (3,38 mmol) de carbonato de cesio en 12 ml de acetona y se añaden 456 mg (3,38 mmol) de bromometilciclopropano. Se agita durante 2 h a 50 °C. Se diluye la mezcla de reacción después con 10 ml respectivamente de acetato de etilo y agua, y se acidifica con ácido clorhídrico 1 N. Se separan las fases y se extrae la fase acuosa una vez con 10 ml de acetato de etilo. Se secan las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran al vacío. Se realiza purificación adicional mediante HPLC preparativa [procedimiento 10]. Se obtienen así 60 mg (17 % d.t.) del compuesto objetivo.
- 15

CL/EM [procedimiento 8]: $T_r = 2,28$ min; EM [ESIpos]: $m/z = 321$ (M+H)⁺

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 0,05$ (m, 2H), 0,39 (m, 2H), 0,76 (m, 1H), 3,60 (d, 2H), 3,70 (s, 3H), 4,46 (s, 2H), 6,73 (s, 1H), 7,40-7,55 (m, 4H).

Ejemplo 240A

Ácido [4-(4-clorofenil)-3-(ciclopropilmetil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-il]acético



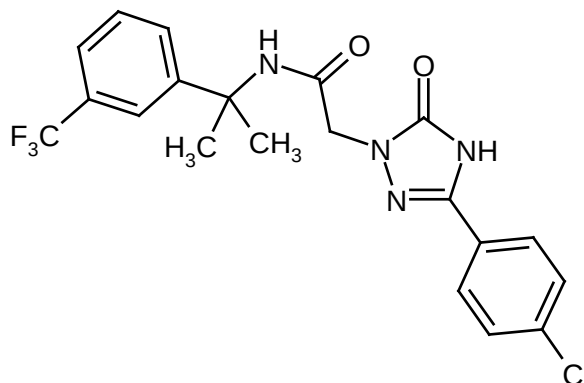
Se obtienen análogamente a las instrucciones del ejemplo 129A, a partir de 87 mg (0,271 mmol) de éster metílico del ácido [4-(4-clorofenil)-3-(ciclopropilmetil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-il]acético del ejemplo 239A, 84 mg (100 % d.t.) del compuesto objetivo.

CL/EM [procedimiento 17]: $T_r = 2,86$ min; EM [ESIpos]: $m/z = 307$ (M+H)⁺

- 5 RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 0,05$ (m, 2H), 0,28 (m, 2H), 0,65 (m, 1H), 3,60 (d, 2H), 4,33 (s, 2H), 6,73 (s, 1H), 7,40-7,55 (m, 4H), 13,03 (s a, 1H).

Ejemplo 241A

Amida del ácido 2-[3-(4-clorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]-N-{1-metil-1-[3-(trifluorometil)fenil]etil}acético



- 10 Se disuelven 2,00 g (4,12 mmol) de amida del ácido 2-[3-(4-clorofenil)-4-alil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]-N-{1-metil-1-[3-(trifluorometil)fenil]-etil}acético del ejemplo 371 en 20 ml de dioxano desgasificado, y se añaden en atmósfera de argón 97 mg de tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,084 mmol), 1,46 ml (10,44 mmol) de trietilamina, así como 0,32 ml (8,35 mmol) de ácido fórmico, y se agitan durante 2 horas a 85 °C. Después se deja enfriar la suspensión a temperatura ambiente, se separan por filtración con succión los cristales precipitados y se lavan posteriormente con isopropanol. Se concentran las aguas madre y se añade isopropanol, precipitando cristales adicionales que se separan igualmente por filtración con succión y se lavan con isopropanol. Se obtienen así en conjunto 1,56 g (85 % d.t.) del compuesto objetivo.

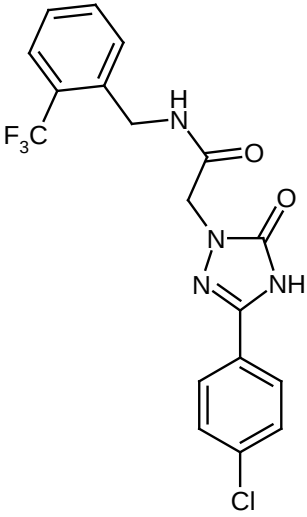
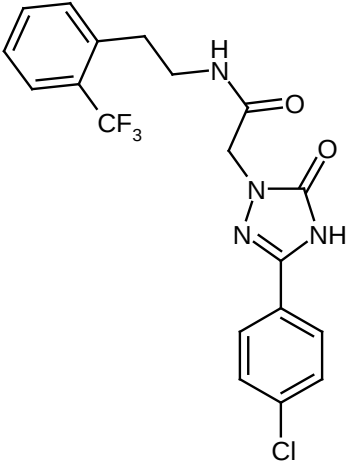
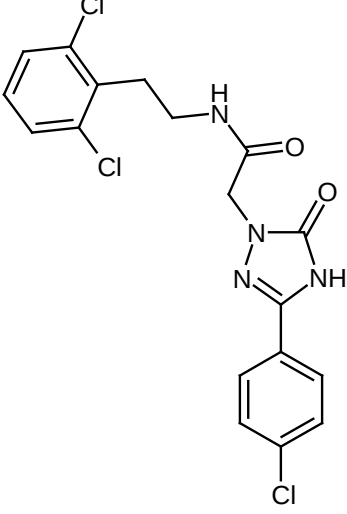
CL/EM [procedimiento 8]: $T_r = 2,47$ min; EM [ESIpos]: $m/z = 439$ (M+H)⁺

- 20 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1,60$ (s, 6H), 4,61 (s, 2H), 7,50-7,70 (m, 6H), 7,78 (d, 2H), 8,55 (s, 1H), 12,27 (s, 1H).

Se obtienen de modo análogo los siguientes compuestos:

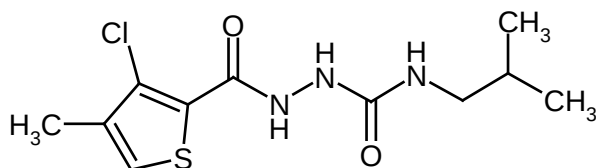
Nº ejemplo	Estructura	T_r de CL/EM o HPLC, EM [procedimiento]
242A		CL/EM: $T_r = 2,09$ min [7] [ESIpos]: $m/z = 411$ (M+H) ⁺

(continuación)

Nº ejemplo	Estructura	T _r de CL/EM o HPLC, EM [procedimiento]
243A		CL/EM: T _r = 2,06 min [7] [ESIpos]: m/z = 411 (M+H) ⁺
244A		CL/EM: T _r = 2,37 min [8] [ESIpos]: m/z = 425 (M+H) ⁺
245A		CL/EM: T _r = 2,37 min [8] [ESIpos]: m/z = 424/426 (M+H) ⁺

Ejemplo 246A

2-[(3-Cloro-4-metil-2-tienil)carbonil]-N-isobutilhidrazincarboxamida



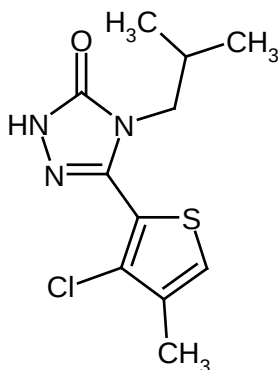
- 5 Se dispone 1,00 g (5,25 mmol) de hidrazida del ácido 3-cloro-4-metiltien-2-ilcarboxílico a temperatura ambiente en 10 ml de THF. Se añaden gota a gota rápidamente con agitación 520 mg (5,25 mmol) de isobutylisocianato disueltos en 2 ml de THF. Se deja en agitación adicionalmente la mezcla durante una noche a temperatura ambiente. Para el procesamiento, se añaden a la mezcla de reacción 10 ml de dietiléter, se enfría en baño de agua/hielo aproximadamente a 0 °C, se extrae el precipitado formado mediante filtración, se lava posteriormente con dietiléter y se seca al vacío. Se obtienen así 1,29 g (85 % d.t.) del compuesto objetivo.

- 10 CL/EM [procedimiento 7]: $T_r = 1,63$ min

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 0,84$ (d, 6H), 1,59-1,73 (m, 1H), 2,18 (s, 3H), 2,86 (t, 2H), 6,37 (t, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 9,70 (s, 1H).

Ejemplo 247A

5-(3-Cloro-4-metil-2-tienil)-4-isobutil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona

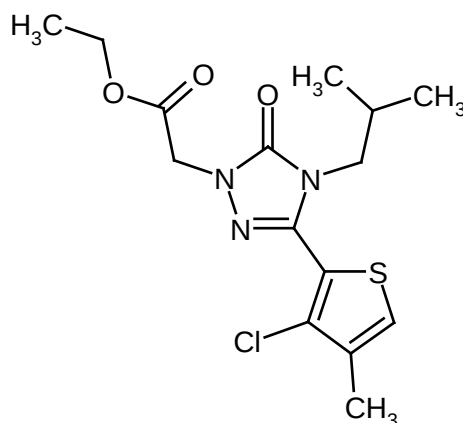


- 15 Se calienta una suspensión de 1,28 g (4,42 mmol) de 2-[(3-cloro-4-metil-2-tienil)carbonil]-N-isobutilhidrazincarboxamida del ejemplo 246A en 12 ml de lejía de sosa 3 N en primer lugar durante una noche a reflujo. Después de enfriar, se filtra. El filtrado contiene producto impurificado, mientras que el sólido filtrado corresponde principalmente al reactante. Se vuelve a recoger este sólido en aprox. 15 ml de lejía de sosa etanólica 3 N y se calienta de nuevo durante una noche a reflujo. Después de neutralizar con ácido clorhídrico 1 N y concentrar, se purifica el residuo junto con el filtrado concentrado a partir de la reacción acuosa mediante HPLC preparativa [procedimiento 12]. Después de concentrar y secar las fracciones de producto, se obtienen así 562 mg (47 % d.t.) del compuesto objetivo.

CL/EM [procedimiento 8]: $T_r = 2,13$ min.

Ejemplo 248A

Éster etílico del ácido 2-[3-(3-cloro-4-metil-2-tienil)-4-isobutil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]acético

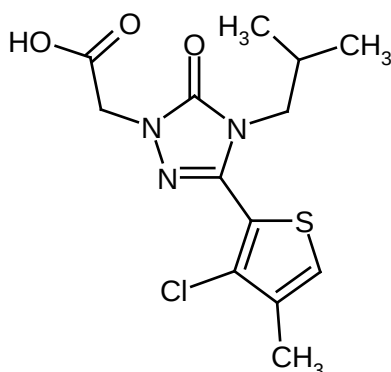


- 5 Se añaden 570 mg (4,12 mmol) de carbonato de potasio a una suspensión de 560 mg (2,06 mmol) de 5-(3-cloro-4-metil-2-tienil)-4-isobutil-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-ona del ejemplo 247A y 253 mg (2,06 mmol) de éster etílico del ácido cloroacético en 10 ml de acetonitrilo y se calienta durante 4 h a reflujo. Para el procesamiento, se concentra, se recoge el residuo con agua y se extrae tres veces con acetato de etilo. Se concentran las fases orgánicas combinadas y se purifica el producto bruto restante en forma de residuo mediante HPLC preparativa [procedimiento 12]. Se obtienen así 705 mg (96 % d.t.) del compuesto objetivo.

CL/EM [procedimiento 5]: $T_r = 2,49$ min.

Ejemplo 249A

- 10 Ácido 2-[3-(3-cloro-4-metil-2-tienil)-4-isobutil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]acético



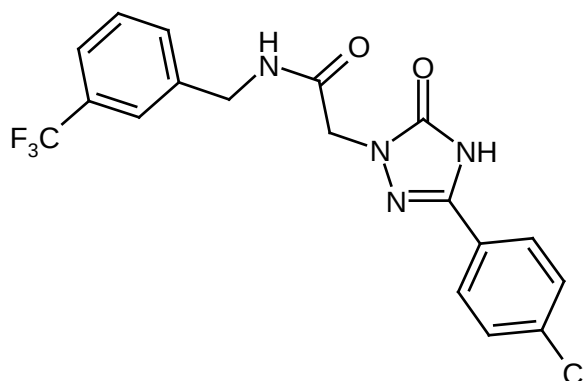
- 15 Se disponen 700 mg (1,96 mmol) de éster etílico del ácido 2-[3-(3-cloro-4-metil-2-tienil)-4-isobutil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]acético del ejemplo 248A en 10 ml de metanol y se añade 1 ml de lejía de potasa al 20 %. Se agita durante una noche a temperatura ambiente, después se ajusta la mezcla de reacción a pH 6 con ácido clorhídrico 1 N y se purifica directamente mediante HPLC preparativa [procedimiento 12]. Se obtienen así 555 mg (86 % d.t.) del compuesto objetivo.

CL/EM [procedimiento 8]: $T_r = 2,17$ min;

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 0,72$ (d, 6H), 1,71-1,86 (m, 1H), 2,23 (s, 3H), 3,45 (d, 2H), 4,56 (s, 2H), 7,72 (s, 1H), 13,15 (s a, 1H).

- 20 **Ejemplo 250A**

Amida del ácido 2-[3-(4-clorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]-*N*-[3-trifluorometil]fenimetil]acético



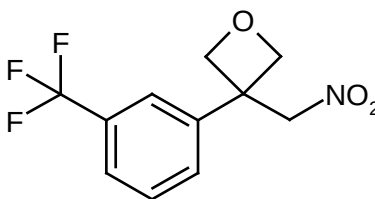
Se añaden 31,8 mg (0,294 mmol) de anisol a 780 mg (1,47 mmol) de amida del ácido 2-[3-(4-clorofenil)-4-(4-metoxifenilmetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]-N-[3-(trifluorometil)fenilmetil]acético del ejemplo 153 en 10 ml de ácido trifluoroacético y se agita durante 72 h a reflujo. Para el procesamiento, se añade la mezcla de reacción a agua después de enfriar y se extrae la mezcla con acetato de etilo. Se concentra la fase orgánica, se recoge el residuo en metanol y se purifica mediante HPLC preparativa [procedimiento 12]. Se obtienen de este modo 360 mg (60 % d.t.) del compuesto objetivo.

CL/EM [procedimiento 5]: $T_r = 2,22$ min;

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 4,40$ (d, 2H), 4,45 (s, 2H), 7,54-7,65 (m, 6H), 7,79, 7,81 (parte BB' de un sistema AA'BB', 2H), 8,70 (t, 1H), 12,35 (s, 1H).

Ejemplo 251A

3-(Nitrometil)-3-[3-(trifluorometil)fenil]oxetano



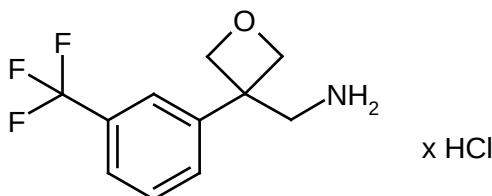
A una disolución de 103 mg de 1-bromo-3-(trifluorometil)benceno (0,46 mmol) en 4 ml de THF anhidro a -78°C se añade lentamente una disolución de *n*-butil-litio (1,6 M en hexano, 312 μl , 0,50 mmol). Después de 15 min de agitación a -78°C , se añade una disolución de 50 mg (0,43 mmol) de 3-nitrometilenoxetano [preparación: G. Wuitschik et al., *Angew. Chem. Int. Ed.* **45** (46), 7736-7739 (2006)] en 2 ml de THF. Se agita la mezcla durante una noche a -78°C y después se detiene la reacción mediante la adición de 5 ml de disolución saturada de cloruro de amonio a -78°C . Después de calentar a TA, se diluye la mezcla con agua y se extrae tres veces con diclorometano. Se secan las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio y se eliminan los componentes volátiles en un evaporador rotatorio. Se seca el residuo oleoso brevemente a alto vacío. Se obtienen 53 mg (33 % d.t) del compuesto del título con aprox. 70 % de pureza.

CG/EM [procedimiento 21]: $T_r = 5,44$ min; $m/z = 201$ $[\text{M}-\text{CH}_2\text{NO}_2]^+$

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 4,95$ (d, 2H), 5,07 (s, 2H), 5,09 (d, 2H), 7,31 (d, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,53 (t, 1H), 7,60 (d, 1H).

Ejemplo 252A

Clorhidrato de 1-{3-[3-(trifluorometil)fenil]oxetan-3-il}metanamina



Se hidrogenan 50 mg del compuesto del ejemplo 251A (0,134 mmol) en 2 ml de etanol en presencia de 15 mg (0,11 mmol) de hidróxido de paladio (al 20 % sobre carbón) a 101,3 kPa de hidrógeno a TA durante una noche. Se separa

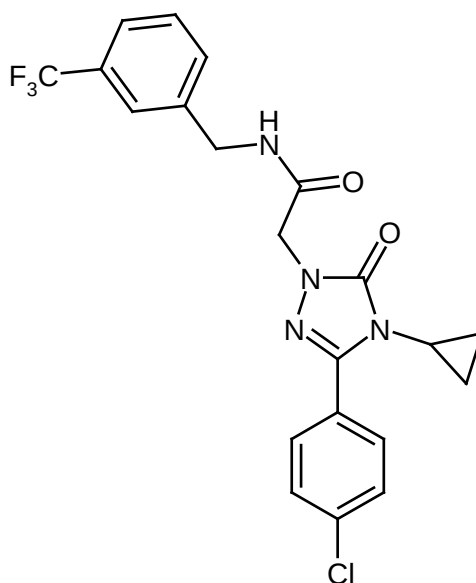
después por filtración el catalizador y se diluye el filtrado con agua, se ajusta a pH 1 con ácido clorhídrico 1 N y se lava dos veces con diclorometano. Se ajusta la fase acuosa a pH 13 con lejía de sosa 2 N y se extrae tres veces con diclorometano. Se combinan las últimas fases orgánicas, se secan sobre sulfato de sodio y se filtran. Se mezcla el filtrado con 200 μ l de una disolución de ácido clorhídrico 4 N en dioxano y se concentra en un evaporador rotatorio. Se seca el residuo a alto vacío. Se obtienen 20 mg del compuesto del título, que se hace reaccionar posteriormente como producto bruto (pureza aprox. 60 %).

CL/EM [procedimiento 22]: $T_r = 0,47$ min; $m/z = 231$ $[M+H]^+$.

Ejemplos de realización:

Ejemplo 1

10 Amida del ácido 2-[3-(4-clorofenil)-4-ciclopropil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]-N-[3-(trifluorometil)fenilmetil]acético



15 Se disponen 50,0 mg (0,170 mmol) de ácido [3-(4-clorofenil)-4-ciclopropil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]acético del ejemplo 88A y 32,8 mg (0,187 mmol) de 3-trifluorometilbencilamina en 2 ml de dimetilformamida y se añaden 27,6 mg (0,204 mmol) de HOBt. Después de 10 min de agitación, se añaden 42,4 mg (0,221 mmol) de clorhidrato de EDC y se agita la mezcla durante una noche a temperatura ambiente. Para el procesamiento, se reparte la mezcla de reacción entre diclorometano y agua, se separa la fase orgánica, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra. Se purifica el residuo mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol en primer lugar 200:1, después 100:1), y se proporcionan así 76 mg (99 % d.t.) del compuesto objetivo.

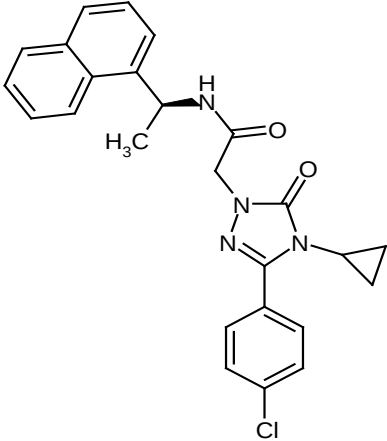
20 EM [ESIpos]: $m/z = 451$ $(M+H)^+$

HPLC [procedimiento 1]: $T_r = 4,74$ min

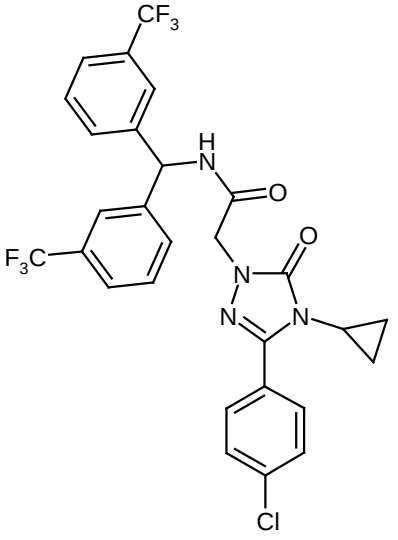
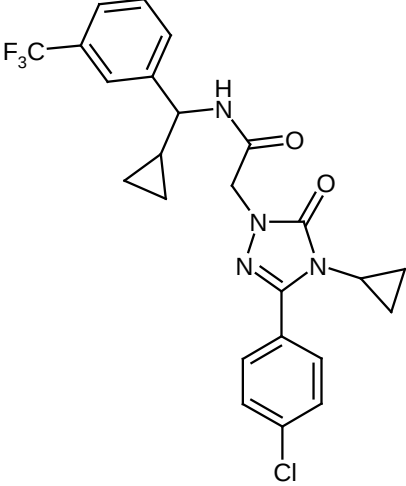
RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 0,59$ (m, 2H), 0,90 (m, 2H), 3,18 (tt, 1H), 4,40 (d, 2H), 4,44 (s, 2H), 7,53-7,66 (m, 6H), 7,80 (d, 2H), 8,67 (t, 1H).

25 Se preparan de modo análogo los siguientes compuestos:

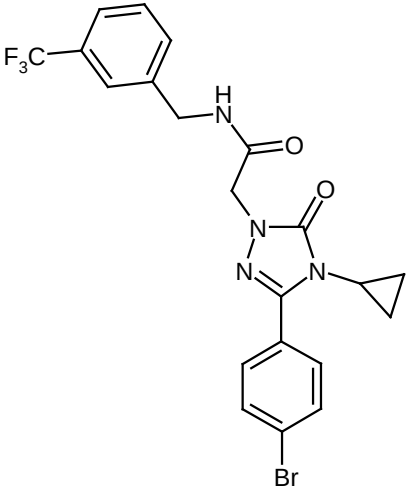
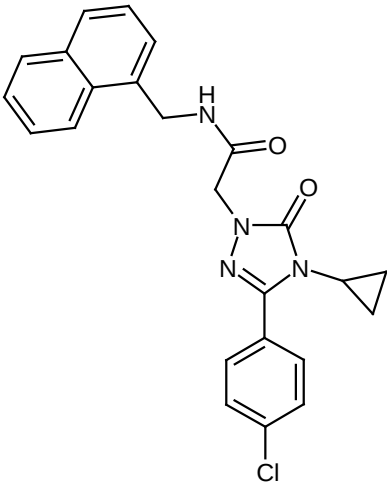
Nº ejemplo	Estructura	T_r de CL/EM o HPLC, EM [procedimiento]	RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6)
------------	------------	---	--------------------------------------

2		EM [ESIpos]: m/z = 447 (M+H) ⁺ ; T _r = 4,73 min [2]	δ = 0,56 (m, 2H), 0,89 (m, 2H), 1,51 (d, 3H), 3,16 (tt, 1H), 4,42 (s, 2H), 5,71 (dc, 1H), 7,46-7,56 (m, 4H), 7,58 (d, 2H), 7,78 (d, 2H), 7,83 (d, 1H), 7,94 (d, 1H), 8,09 (d, 1H), 8,75 (d, 1H).
---	---	--	--

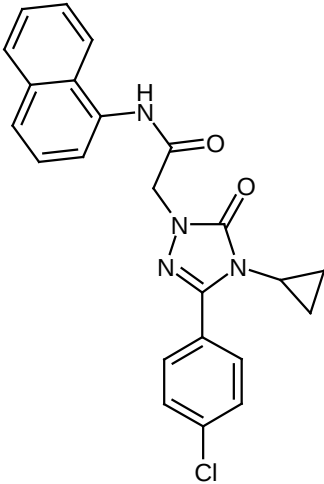
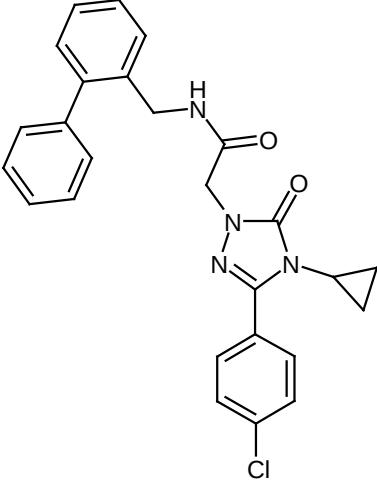
(continuación)

N° ejemplo	Estructura	T _r de CL/EM o HPLC, EM [procedimiento]	RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆)
3		EM [ESIpos]: m/z = 595 (M+H) ⁺ ; T _r = 5,16 min [1]	δ = 0,57 (m, 2H), 0,89 (m, 2H), 3,17 (tt, 1H), 4,46 (s, 2H), 6,38 (d, 1H), 7,56-7,69 (m, 8H), 7,73 (s a, 2H), 7,78 (d, 2H), 9,28 (d, 1H).
4		EM [ESIpos]: m/z = 491 (M+H) ⁺ ; T _r = 4,86 min [1]	δ = 0,32-0,60 (m, 6H), 0,89 (m, 2H), 1,17 (m, 1H), 3,17 (tt, 1H), 4,30 (m, 1H), 4,45 (s, 2H), 7,54-7,73 (m, 6H), 7,79 (d, 2H), 8,84 (d, 1H).

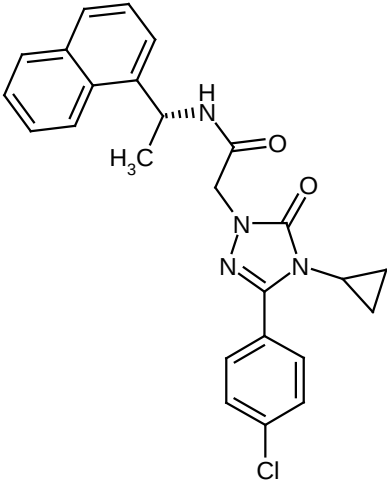
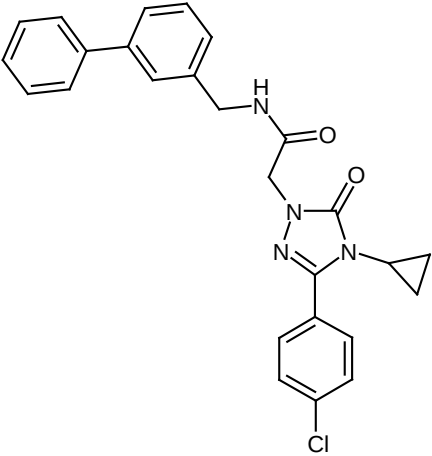
(continuación)

N° ejemplo	Estructura	T _r de CL/EM o HPLC, EM [procedimiento]	RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆)
5		EM [ESIpos]: m/z = 495/497 (M+H) ⁺ ; T _r = 4,69 min [1]	δ = 0,60 (m, 2H), 0,90 (m, 2H), 3,17 (tt, 1H), 4,41 (d, 2H), 4,45 (s, 2H), 7,53-7,64 (m, 4H), 7,73 (s a, 4H), 8,66 (t, 1H).
6		EM [ESIpos]: m/z = 433 (M+H) ⁺ ; T _r = 4,60 min [2]	δ = 0,60 (m, 2H), 0,91 (m, 2H), 3,18 (tt, 1H), 4,45 (s, 2H), 4,78 (d, 2H), 7,44-7,50 (m, 2H), 7,52-7,58 (m, 2H), 7,61 (d, 2H), 7,82 (d, 2H), 7,86 (m, 1H), 7,96 (m, 1H), 8,07 (m, 1H), 8,63 (t, 1H).

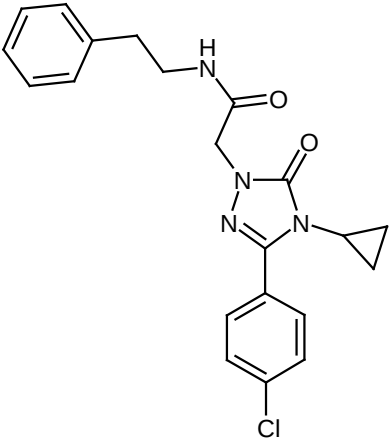
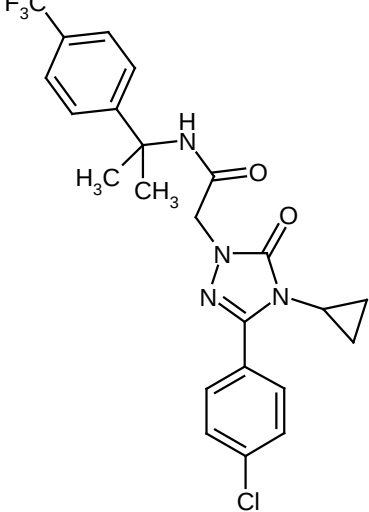
(continuación)

N° ejemplo	Estructura	T _r de CL/EM o HPLC, EM [procedimiento]	RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆)
7		EM [ESlpos]: m/z = 419 (M+H) ⁺ ; T _r = 4,52 min [2]	δ = 0,62 (m, 2H), 0,92 (m, 2H), 3,21 (tt, 1H), 4,78 (s, 2H), 7,50 (t, 1H), 7,56 (t, 2H), 7,62 (d, 2H), 7,67 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,86 (d, 2H), 7,95 (t, 1H), 8,13 (m, 1H), 10,14 (s, 1H).
8		EM (Clpos): m/z = 476 (M+NH ₄) ⁺ , 459 (M+H) ⁺ ; T _r = 4,79 min [2]	δ = 0,58 (m, 2H), 0,90 (m, 2H), 3,17 (tt, 1H), 4,22 (d, 2H), 4,40 (s, 2H), 7,22 (m, 1H), 7,31- 7,48 (m, 8H), 7,60 (d, 2H), 7,81 (d, 2H), 8,49 (t, 1H).

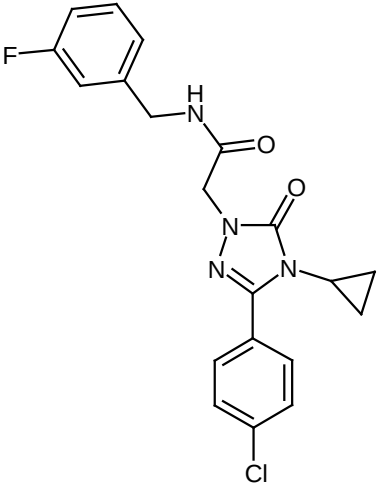
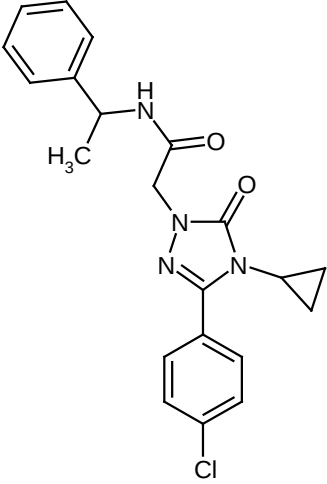
(continuación)

N° ejemplo	Estructura	T _r de CL/EM o HPLC, EM [procedimiento]	RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆)
9		EM [ESIpos]: m/z = 447 (M+H) ⁺ ; T _r = 4,52 min [1]	δ = 0,57 (m, 2H), 0,89 (m, 2H), 1,52 (d, 3H), 3,16 (tt, 1H), 4,43 (s, 2H), 5,71 (dc, 1H), 7,46-7,61 (m, 6H), 7,78 (d, 2H), 7,84 (d, 1H), 7,94 (d, 1H), 8,09 (d a, 1H), 8,75 (d, 1H).
10		EM [ESIpos]: m/z = 459 (M+H) ⁺	δ = 0,60 (m, 2H), 0,90 (m, 2H), 3,17 (tt, 1H), 4,39 (d, 2H), 4,45 (s, 2H), 7,27 (d a, 1H), 7,33-7,47 (m, 4H), 7,52-7,60 (m, 4H), 7,65 (d, 2H), 7,80 (d, 2H), 8,61 (t, 1H).

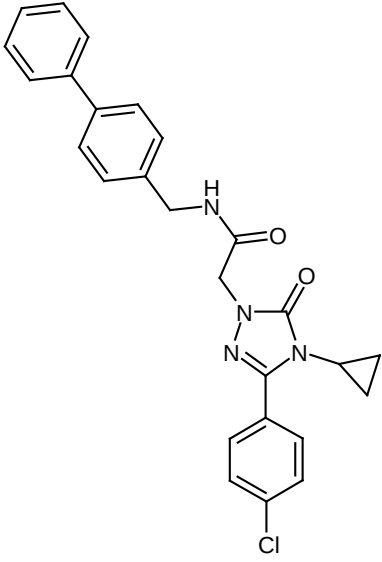
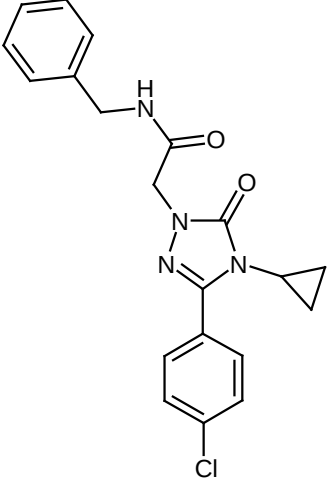
(continuación)

N° ejemplo	Estructura	T _r de CL/EM o HPLC, EM [procedimiento]	RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆)
11		T _r = 2,28 min [5]	δ = 0,59 (m, 2H), 0,91 (m, 2H), 2,72 (t, 2H), 3,18 (tt, 1H), 4,33 (s, 2H), 7,17-7,31 (m, 5H), 7,60 (d, 2H), 7,81 (d, 2H), 8,14 (t, 1H).
12		EM [ESIpos]: m/z = 479 (M+H) ⁺ ; T _r = 4,85 min [1]	δ = 0,55 (m, 2H), 0,88 (m, 2H), 1,57 (s, 6H), 3,15 (tt, 1H), 4,43 (s, 2H), 7,53-7,64 (m, 6H), 7,78 (d, 2H), 8,55 (s, 1H).

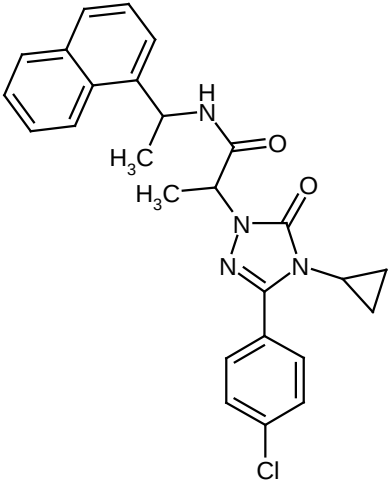
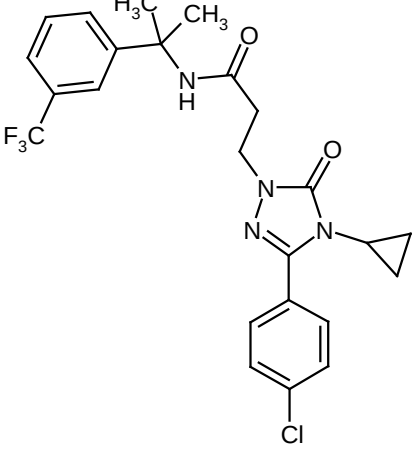
(continuación)

N° ejemplo	Estructura	T _r de CL/EM o HPLC, EM [procedimiento]	RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆)
13		EM [ESIpos]: m/z = 401 (M+H) ⁺	δ = 0,60 (m, 2H), 0,90 (m, 2H), 3,18 (tt, 1H), 4,33 (d, 2H), 4,45 (s, 2H), 7,03-7,14 (m, 3H), 7,36 (dd, 1H), 7,60 (d, 2H), 7,82 (d, 2H), 8,61 (t, 1H).
14		EM [ESIpos]: m/z = 397 (M+H) ⁺	δ = 0,57 (m, 2H), 0,89 (m, 2H), 1,37 (d, 3H), 3,17 (tt, 1H), 4,41 (s, 2H), 4,91 (dc, 1H), 7,20-7,35 (m, 5H), 7,59 (d, 2H), 7,80 (d, 2H), 8,58 (d, 1H).

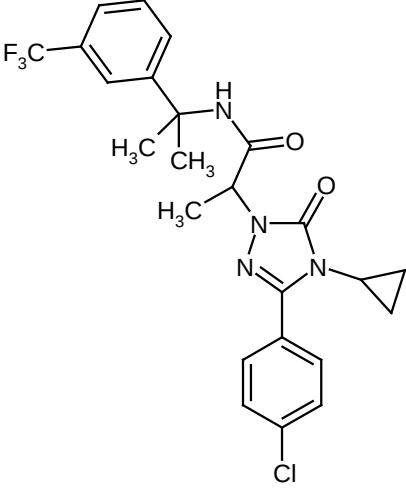
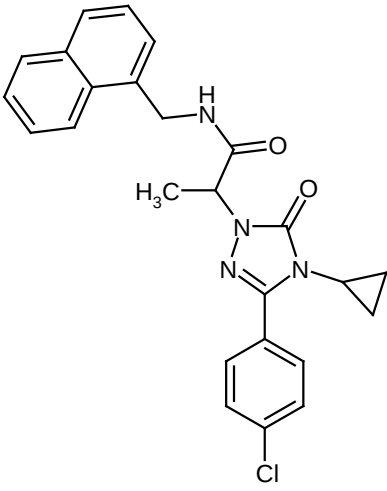
(continuación)

N° ejemplo	Estructura	T _r de CL/EM o HPLC, EM [procedimiento]	RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆)
15		EM [Clpos]: m/z = 476 (M+NH ₄) ⁺ , 459 (M+H) ⁺ ; T _r = 4,79 min [2]	δ = 0,60 (m, 2H), 0,91 (m, 2H), 3,18 (tt, 1H), 4,35 (d, 2H), 4,44 (s, 2H), 7,33-7,49 (m, 5H), 7,58-7,68 (m, 6H), 7,82 (d, 2H), 8,60 (t, 1H).
16		T _r = 2,20 min [5]	δ = 0,59 (m, 2H), 0,90 (m, 2H), 3,18 (tt, 1H), 4,31 (d, 2H), 4,43 (s, 2H), 7,21-7,36 (m, 5H), 7,60 (d, 2H), 7,81 (d, 2H), 8,56 (t, 1H).

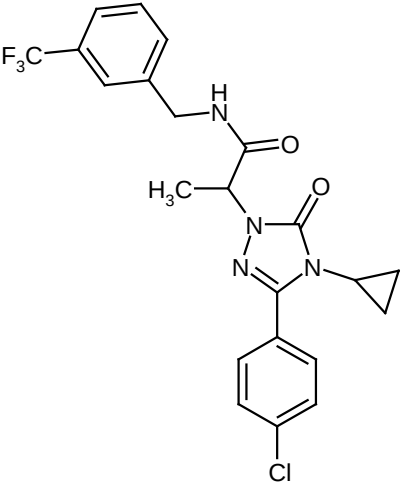
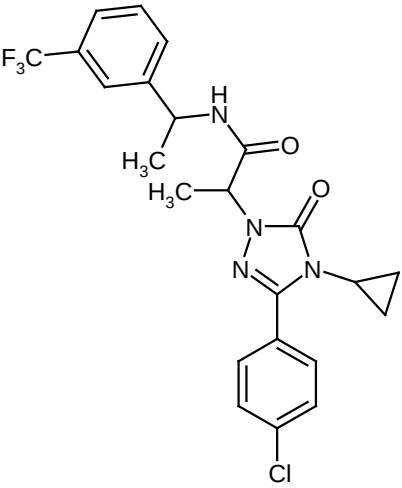
(continuación)

N° ejemplo	Estructura	T _r de CL/EM o HPLC, EM [procedimiento]	RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆)
17		EM [Clpos]: m/z = 478 (M+NH ₄) ⁺ ; 461 (M+H) ⁺ ; T _r = 4,88 min [2]	
18		EM [ESlpos]: m/z = 493 (M+H) ⁺ ; T _r = 4,80 min [1]	δ = 0,56 (m, 2H), 0,89 (m, 2H), 1,52 (s, 6H), 2,59 (t, 2H), 3,15 (tt, 1H), 3,87 (t, 2H), 7,43 (t, 1H), 7,49-7,64 (m, 5H), 7,81 (d, 2H), 8,32 (t, 1H).

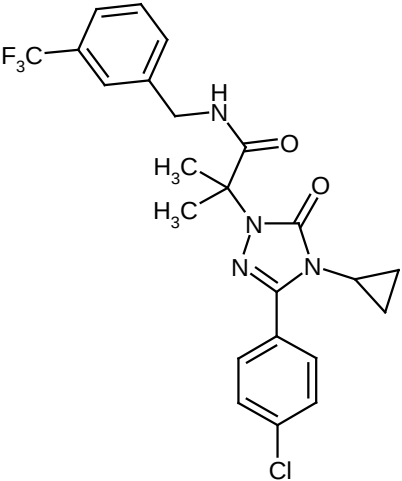
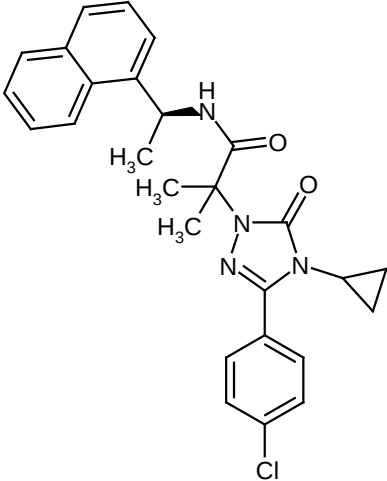
(continuación)

N° ejemplo	Estructura	T _r de CL/EM o HPLC, EM [procedimiento]	RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆)
19		EM [ES/pos]: m/z = 493 (M+H) ⁺ ; T _r = 4,96 min [1]	δ = 0,56 (m, 2H), 0,89 (m, 2H), 1,53 (d, 3H), 1,56 (s, 3H), 1,58 (s, 3H), 3,15 (tt, 1H), 4,81 (c, 1H), 7,47-7,60 (m, 5H), 7,64 (d a, 1H), 7,78 (d, 2H), 8,43 (s, 1H).
20		EM [Clpos]: m/z = 464 (M+NH ₄) ⁺ ; 447 (M+H) ⁺ ; T _r = 4,77 min [2]	δ = 0,58 (m, 2H), 0,89 (m, 2H), 1,55 (d, 3H), 3,16 (tt, 1H), 4,73 (dd, 1H), 4,79 (dd, 1H), 4,82 (c, 1H), 7,42-7,48 (m, 2H), 7,50-7,56 (m, 2H), 7,60 (d, 2H), 7,80 (d, 2H), 7,84 (m, 1H), 7,94 (m, 1H), 8,04 (m, 1H), 8,44 (t, 1H).

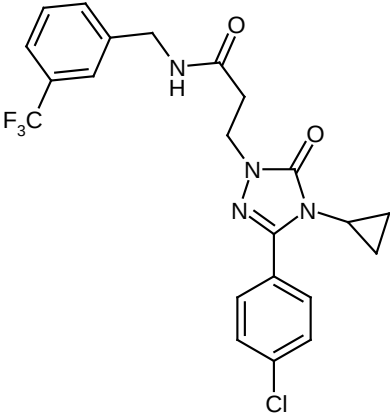
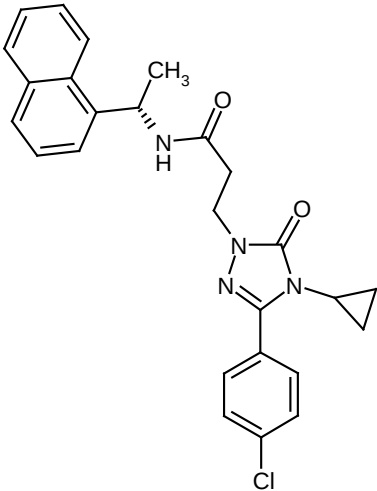
(continuación)

N° ejemplo	Estructura	T _r de CL/EM o HPLC, EM [procedimiento]	RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆)
21		EM [C]pos: m/z = 482 (M+NH ₄) ⁺ ; 465 (M+H) ⁺ ; T _r = 4,78 min [2]	δ = 0,61 (m, 2H), 0,90 (m, 2H), 1,53 (d, 3H), 3,16 (tt, 1H), 4,34 (dd, 1H), 4,44 (dd, 1H), 4,80 (c, 1H), 7,51-7,63 (m, 6H), 7,80 (d, 2H), 8,48 (s, 1H).
22		EM [ESI]pos: m/z = 479 (M+H) ⁺ ; T _r = 4,87 min [1]	

(continuación)

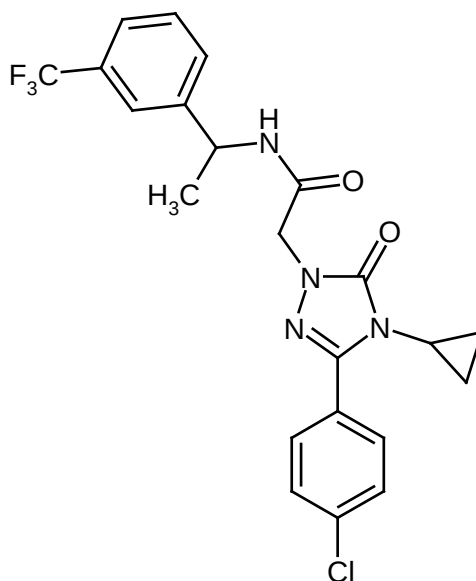
N° ejemplo	Estructura	T _r de CL/EM o HPLC, EM [procedimiento]	RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆)
23		EM [ESIpos]: m/z = 479 (M+H) ⁺ ; T _r = 4,89 min [2]	δ = 0,56 (m, 2H), 0,87 (m, 2H), 1,64 (s, 6H), 3,13 (tt, 1H), 4,37 (d, 2H), 7,50-7,67 (m, 6H), 7,82 (d, 2H), 8,31 (s, 1H).
24		EM [ESIpos]: m/z = 475 (M+H) ⁺ ; T _r = 4,99 min [2]	δ = 0,55 (m, 2H), 0,89 (m, 2H), 1,49 (d, 3H), 1,62 (d, 6H), 3,13 (tt, 1H), 5,71 (dc, 1H), 7,42- 7,61 (m, 6H), 7,80 (m, 3H), 7,93 (m, 1H), 8,08 (d a, 1H), 8,17 (d, 1H).

(continuación)

Nº ejemplo	Estructura	T _r de CL/EM o HPLC, EM [procedimiento]	RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆)
25		EM [ESIpos]: m/z = 465 (M+H) ⁺ ; T _r = 4,55 min [1]	δ = 0,56 (m, 2H), 0,88 (m, 2H), 2,62 (t, 2H), 3,13 (tt, 1H), 3,95 (t, 2H), 4,35 (d, 2H), 7,43-7,61 (m, 6H), 7,77 (d, 2H), 8,57 (t, 1H).
26		EM [ESIpos]: m/z = 461 (M+H) ⁺ ; T _r = 4,63 min [1]	δ = 0,54 (m, 2H), 0,87 (m, 2H), 1,45 (d, 3H), 2,60 (t, 2H), 3,12 (tt, 1H), 3,92 (m, 2H), 5,69 (dc, 1H), 7,39 (t, 1H), 7,47-7,55 (m, 3H), 7,58 (d, 2H), 7,75 (d, 2H), 7,80 (d, 1H), 7,93 (m, 1H), 8,07 (m, 1H), 8,56 (d, 1H).

Ejemplo 27

5 Amida del ácido 2-[3-(4-clorofenil)-4-ciclopropil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]-N-{1-[3-(trifluorometil)fenil]etil}acético



5 Se disponen 40,0 mg (0,136 mmol) de ácido [3-(4-clorofenil)-4-ciclopropil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]acético del ejemplo 88A, 28,3 mg (0,150 mmol) de 1-[(3-trifluorometil)fenil]etilamina y 22,1 mg (0,163 mmol) de HOBT en 1 ml de dimetilformamida y se añaden 33,9 mg (0,177 mmol) de clorhidrato de EDC. Se agita la mezcla durante una noche a temperatura ambiente y después para el procesamiento se añaden 15 ml de agua. Se aísla el precipitado formado mediante filtración y a continuación se purifica mediante HPLC preparativa [procedimiento 9]. Se obtienen así 20 mg (32 % d.t.) del compuesto objetivo.

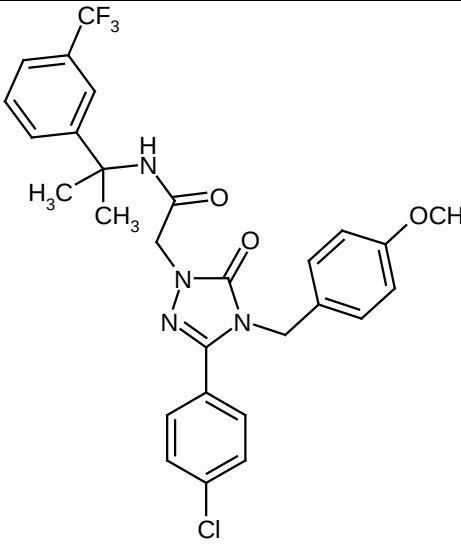
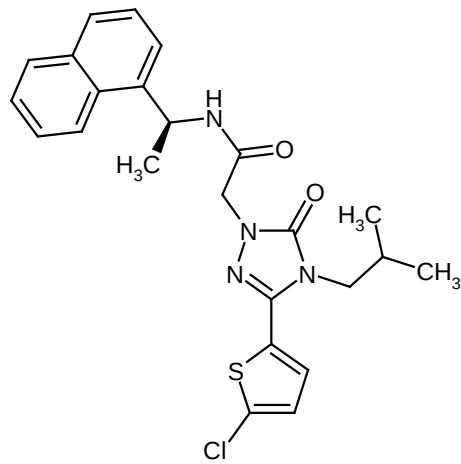
CL/EM [procedimiento 7]: $T_r = 2,34$ min

10 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 0,50 - 0,64$ (m, 2H), $0,82 - 0,96$ (m, 2H), $1,39$ (d, 3H), $3,17$ (dddd, 1H), $4,42$ (s, 2H), $5,00$ (dc, 1H), $7,52 - 7,69$ (m, 4H), $7,57$, $7,60$ (parte AA' de un sistema AA'BB', 2H), $7,78$, $7,80$ (parte BB' de un sistema AA'BB', 2H), $8,71$ (d, 1H).

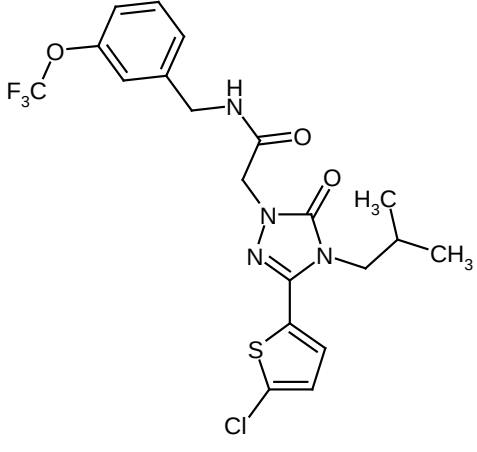
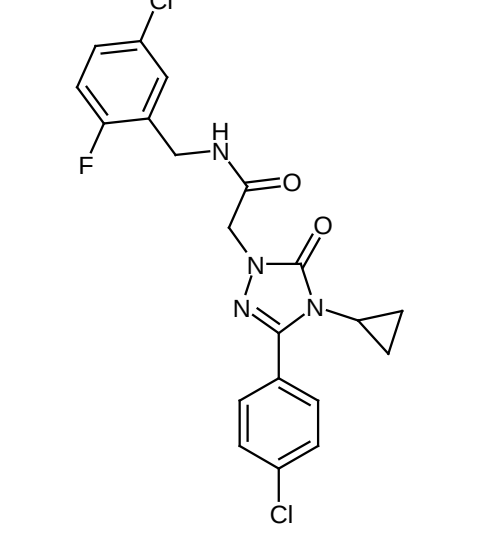
Se preparan de modo análogo los siguientes compuestos:

Nº ejemplo	Estructura	T_r de CL/EM [procedimiento]	RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6)
28		$T_r = 2,48$ min [5]	$\delta = 0,49 - 0,62$ (m, 2H), $0,81 - 0,96$ (m, 2H), $1,36$ (d, 3H), $3,16$ (dddd, 1H), $4,41$ (centro de un sistema AB, 2H), $5,20$ (dc, 1H), $7,45$ (t, 1H), $7,57$, $7,59$ (parte AA' de un sistema AA'BB', 2H), $7,64 - 7,73$ (m, 3H), $7,77$, $7,79$ (parte BB' de un sistema AA'BB', 2H), $8,83$ (d, 1H).

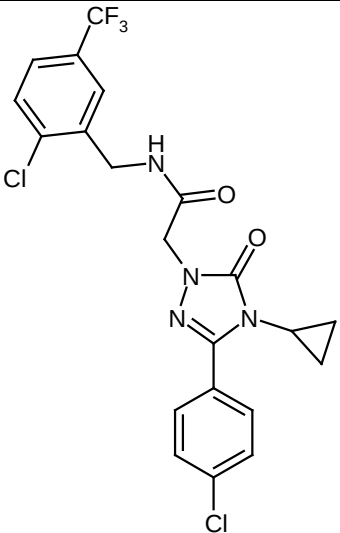
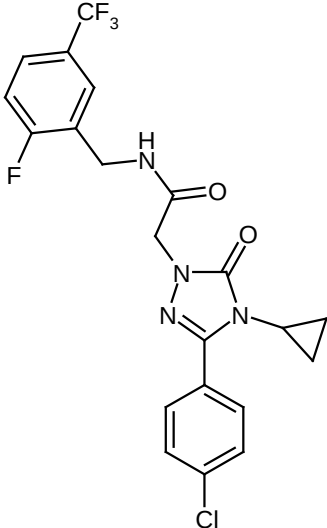
(continuación)

Nº ejemplo	Estructura	T _r de CL/EM [procedi- miento]	RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆)
29		T _r = 2,68 min [7]	δ = 1,60 (s, 6H), 3,68 (s, 3H), 4,52 (s, 2H), 4,89 (s, 2H), 6,80, 6,82 (parte AA' de un sistema AA'BB', 2H), 6,96, 6,98 (parte BB' de un sistema AA'BB', 2H), 7,49 – 7,57 (m, 6H), 7,63 (s, 1H), 7,68 (d, 1H), 8,59 (s, 1H).
30		T _r = 2,62 min [7]	δ = 0,81 (d, 6H), 1,51 (d, 3H), 1,87 (m, 1H), 3,67 (d, 2H), 4,47 (s, 2H), 5,70 (dc, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,45 – 7,60 (m, 5H), 7,84 (d, 1H), 7,91 – 7,97 (m, 1H), 8,09 (d, 1H), 8,80 (d, 1H).

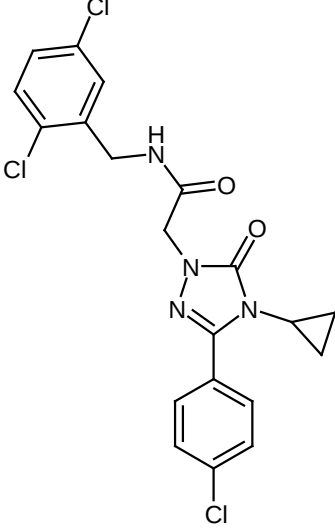
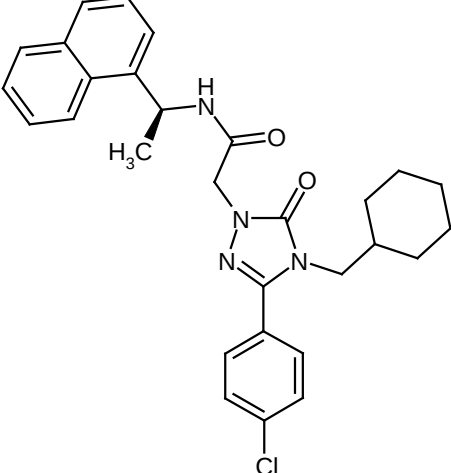
(continuación)

N° ejemplo	Estructura	T _r de CL/EM [procedi- miento]	RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆)
31		T _r = 2,58 min [7]	δ = 0,83 (d, 6H), 1,90 (m, 1H), 3,69 (d, 2H), 4,36 (d, 2H), 4,49 (s, 2H), 7,21 – 7,34 (m, 4H), 7,43 – 7,50 (m, 2H), 8,70 (t, 1H).
32		T _r = 2,36 min [5]	δ = 0,53 – 0,67 (m, 2H), 0,83 – 0,97 (m, 2H), 3,18 (dddd, 1H), 4,33 (d, 2H), 4,46 (s, 2H), 7,21 – 7,28 (m, 1H), 7,34 – 7,40 (m, 2H), 7,59, 7,61 (parte AA' de un sistema AA'BB', 2H), 7,81, 7,83 (parte BB' de un sistema AA'BB', 2H), 8,62 (t, 1H).

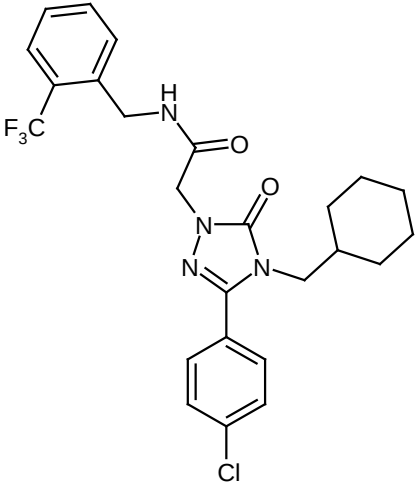
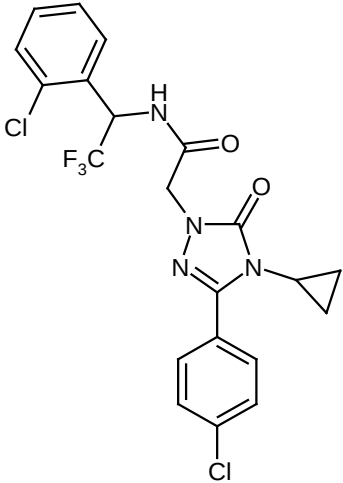
(continuación)

Nº ejemplo	Estructura	T _r de CL/EM [procedi- miento]	RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆)
33		T _r = 2,53 min [5]	δ = 0,56 – 0,63 (m, 2H), 0,83 – 0,97 (m, 2H), 3,18 (dddd, 1H), 4,44 (d, 2H), 4,49 (s, 2H), 7,58, 7,60 (parte AA' de un sistema AA'BB', 2H), 7,65 – 7,73 (m, 3H), 7,80, 7,82 (parte BB' de un sistema AA'BB', 2H), 8,71 (t, 1H).
34		T _r = 2,44 min [5]	δ = 0,53 – 0,66 (m, 2H), 0,83 – 0,97 (m, 2H), 3,17 (dddd, 1H), 4,41 (d, 2H), 4,45 (s, 2H), 7,44 (t, 1H), 7,58, 7,60 (parte AA' de un sistema AA'BB', 2H), 7,68 – 7,75 (m, 2H), 7,79, 7,81 (parte BB' de un sistema AA'BB', 2H), 8,67 (t, 1H).

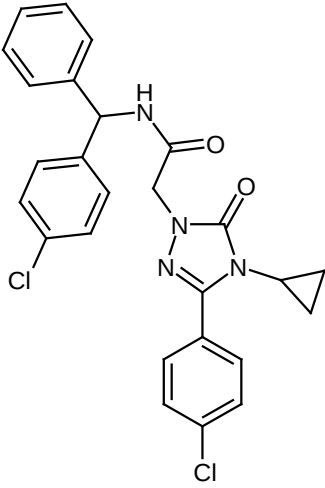
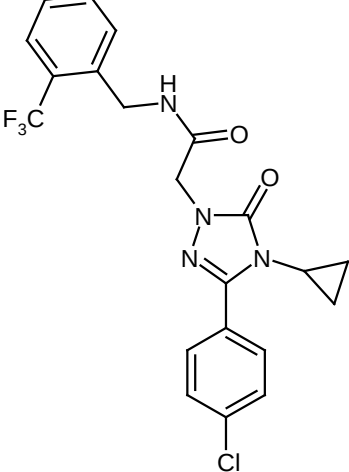
(continuación)

N° ejemplo	Estructura	T _r de CL/EM [procedi- miento]	RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆)
35		T _r = 2,46 min [5]	δ = 0,54 – 0,67 (m, 2H), 0,84 – 0,98 (m, 2H), 3,18 (dddd, 1H), 4,36 (d, 2H), 4,49 (s, 2H), 7,35 – 7,43 (m, 2H), 7,49 (d, 1H), 7,59, 7,61 (parte AA' de un sistema AA'BB', 2H), 7,82, 7,84 (parte BB' de un sistema AA'BB', 2H), 8,65 (t, 1H).
36		T _r = 2,99 min [5]	δ = 0,66 – 0,79 (m, 2H), 0,92 – 1,09 (m, 3H), 1,34 – 1,45 (m, 3H), 1,46 – 1,57 (m, 3H), 1,51 (d, 3H), 3,62 (d, 2H), 4,47 (s, 2H), 5,70 (dc, 1H), 7,46 – 7,67 (m, 8H), 7,84 (d, 1H), 7,92 – 7,97 (m, 1H), 8,07 – 8,12 (m, 1H), 8,78 (d, 1H).

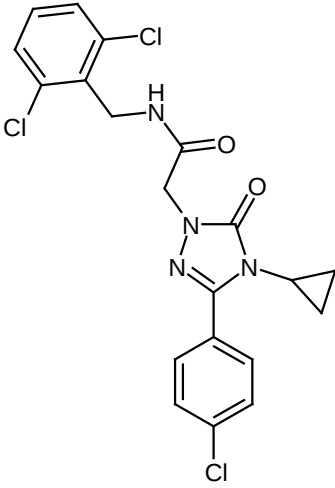
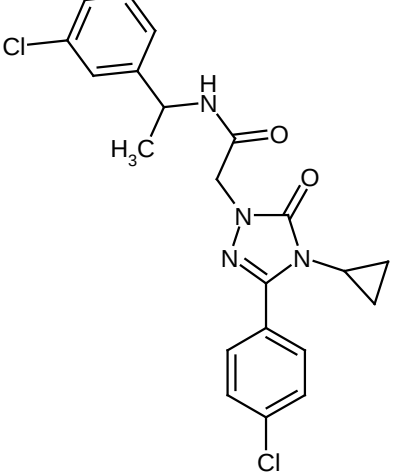
(continuación)

N° ejemplo	Estructura	T _r de CL/EM [procedi- miento]	RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆)
37		T _r = 2,91 min [5]	δ = 0,68 – 0,82 (m, 2H), 0,94 – 1,10 (m, 3H), 1,36 – 1,62 (m, 6H), 3,63 (d, 2H), 4,49 (d, 2H), 4,54 (s, 2H), 7,48 (t, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,60 – 7,74 (m, 6H), 8,70 (t, 1H).
38		T _r = 2,68 min [4]	δ = 0,49 – 0,64 (m, 2H), 0,81 – 0,96 (m, 2H), 3,18 (dddd, 1H), 4,57 (centro de un sistema AB, 2H), 6,17 – 6,29 (m, 1H), 7,44 – 7,54 (m, 2H), 7,54 – 7,62 (m, 1H), 7,57, 7,59 (parte AA' de un sistema AA'BB', 2H), 7,74 (d, 1H), 7,77, 7,80 (parte BB' de un sistema AA'BB', 2H), 9,67 (d, 1H).

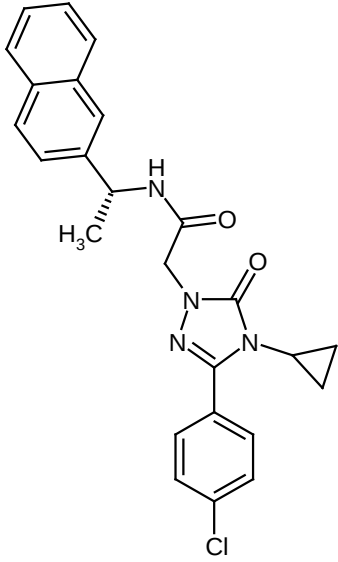
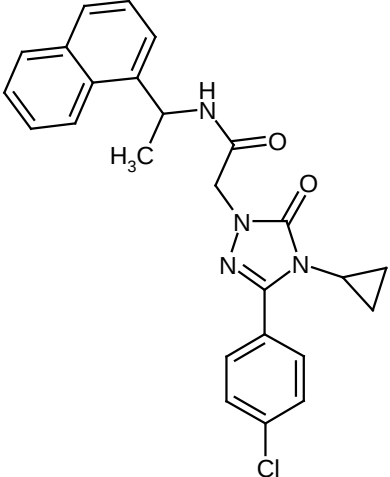
(continuación)

N° ejemplo	Estructura	T _r de CL/EM [procedi- miento]	RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆)
39		T _r = 2,83 min [4]	δ = 0,49 – 0,64 (m, 2H), 0,82 – 0,97 (m, 2H), 3,17 (dddd, 1H), 4,52 (s, 2H), 6,11 (d, 1H), 7,23 – 7,43 (m, 9H), 7,58, 7,60 (parte AA' de un sistema AA'BB', 2H), 7,78, 7,81 (parte BB' de un sistema AA'BB', 2H), 9,09 (d, 1H).
40		T _r = 2,55 min [4]	δ = 0,52 – 0,67 (m, 2H), 0,83 – 0,98 (m, 2H), 3,18 (dddd, 1H), 4,49 (s a, 4H), 7,48 (t, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,60, 7,62 (parte AA' de un sistema AA'BB', 2H), 7,66 (t, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,81, 7,83 (parte BB' de un sistema AA'BB', 2H), 8,66 (t, 1H).

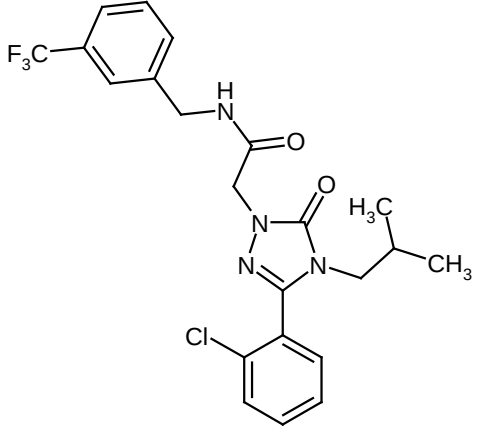
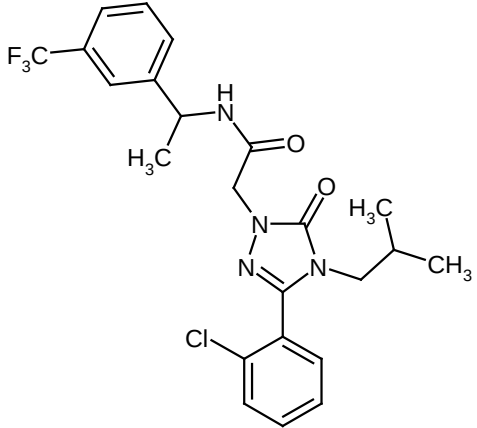
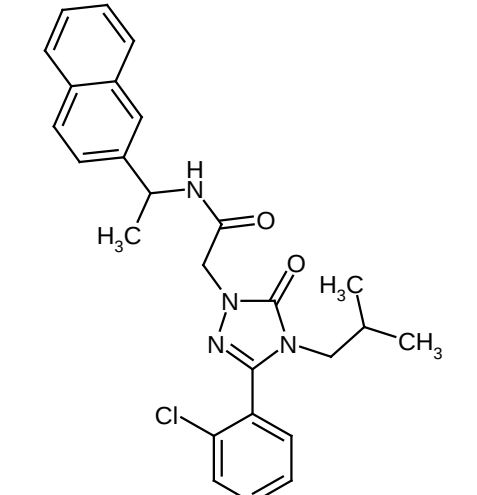
(continuación)

Nº ejemplo	Estructura	T _r de CL/EM [procedi- miento]	RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆)
41		T _r = 2,51 min [4]	δ = 0,50 – 0,65 (m, 2H), 0,82 – 0,97 (m, 2H), 3,18 (dddd, 1H), 4,37 (s, 2H), 4,53 (d, 2H), 7,38 (t, 1H), 7,50 (d, 2H), 7,58, 7,60 (parte AA' de un sistema AA'BB', 2H), 7,80, 7,82 (parte BB' de un sistema AA'BB', 2H), 8,39 (t, 1H).
42		T _r = 2,42 min [5]	δ = 0,50 – 0,64 (m, 2H), 0,82 – 0,97 (m, 2H), 1,37 (d, 3H), 3,17 (dddd, 1H), 4,42 (centro de un sistema AB, 2H), 4,91 (dc, 1H), 7,26 – 7,40 (m, 4H), 7,58, 7,60 (parte AA' de un sistema AA'BB', 2H), 7,79, 7,81 (parte BB' de un sistema AA'BB', 2H), 8,63 (t, 1H).

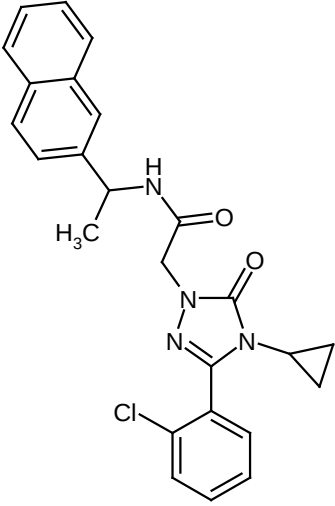
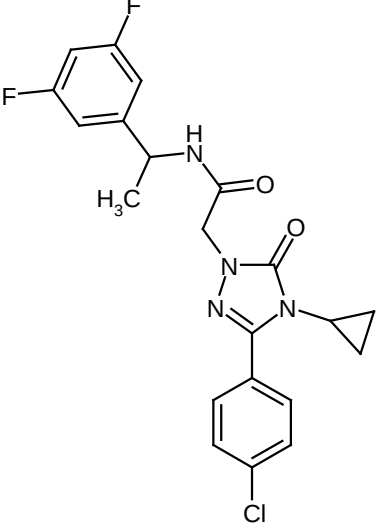
Además, se obtienen de modo análogo:

N° ejemplo	Estructura	T _r de CL/EM [procedimiento]
43		T _r = 2,67 min [4]
44		T _r = 2,33 min [7]

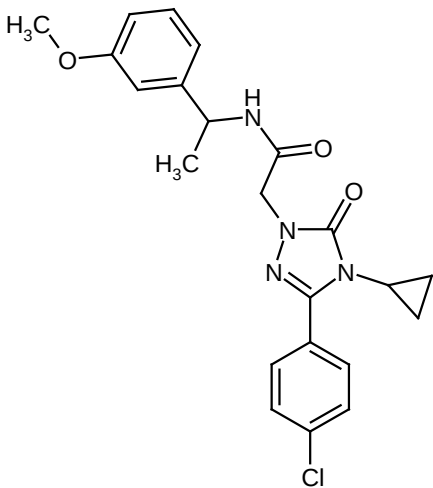
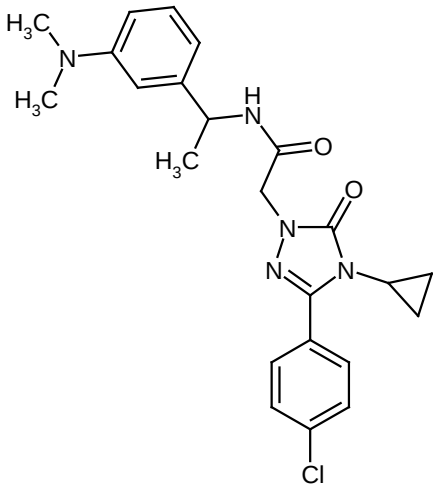
(continuación)

Nº ejemplo	Estructura	T _r de CL/EM [procedimiento]
45		T _r = 2,37 min [7]
46		T _r = 2,45 min [7]
47		T _r = 2,45 min [7]

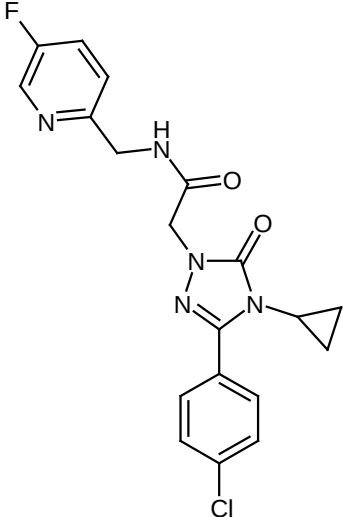
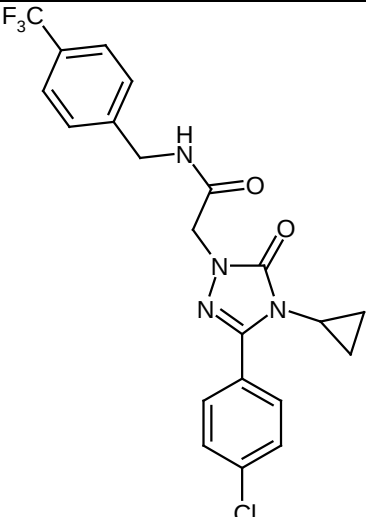
(continuación)

Nº ejemplo	Estructura	T _r de CL/EM [procedimiento]
48	 <chem>CC(NC(=O)CN1C(=O)N(C2CC2)C(=N1)c3ccccc3Cl)c4ccc5ccccc45</chem>	T _r = 2,22 min [7]
49	 <chem>CC(NC(=O)CN1C(=O)N(C2CC2)C(=N1)c3ccc(Cl)cc3)c4cc(F)cc(F)c4</chem>	T _r = 2,20 min [7]

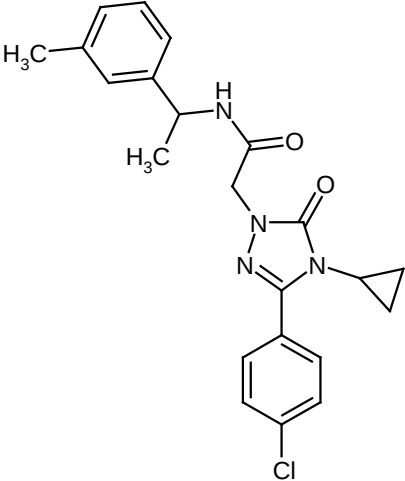
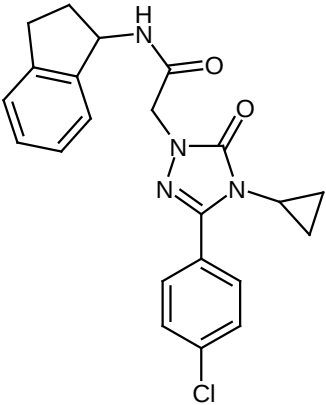
(continuación)

Nº ejemplo	Estructura	T _r de CL/EM [procedimiento]
50		T _r = 2,42 min [4]
51		T _r = 1,76 min [7]

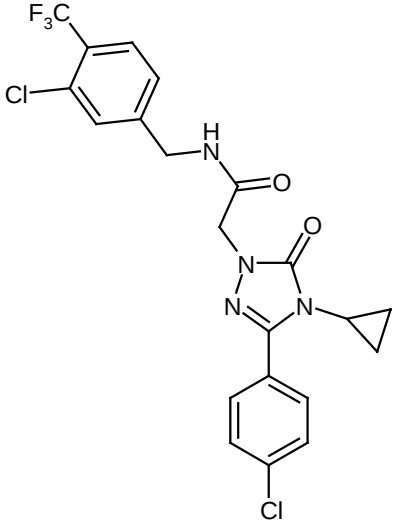
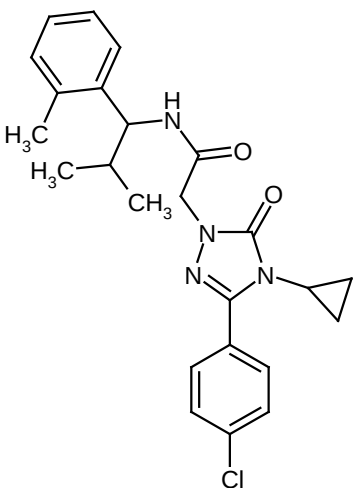
(continuación)

Nº ejemplo	Estructura	T _r de CL/EM [procedimiento]
52	 <chem>Fc1ccc(cc1)CNCC(=O)N2C(=O)N(C3CC3)C(=N2)c4ccc(Cl)cc4</chem>	T _r = 1,75 min [7]
53	 <chem>C(F)(F)Fc1ccc(cc1)CNCC(=O)N2C(=O)N(C3CC3)C(=N2)c4ccc(Cl)cc4</chem>	T _r = 2,62 min [4]

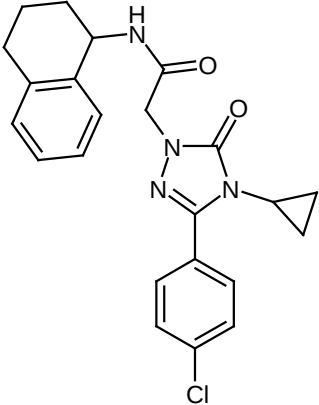
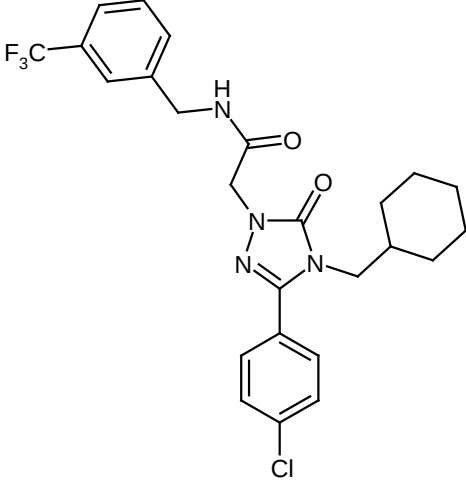
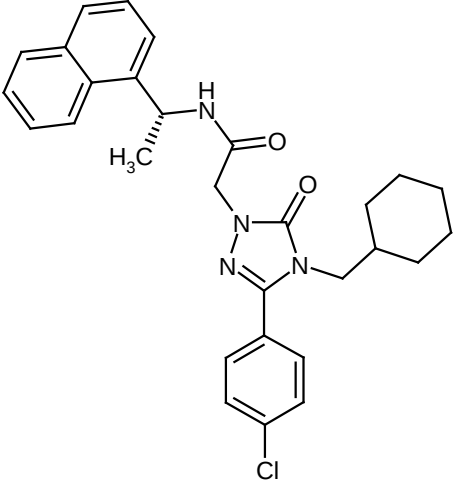
(continuación)

Nº ejemplo	Estructura	T _r de CL/EM [procedimiento]
54		T _r = 2,22 min [7]
55		T _r = 2,42 min [4]

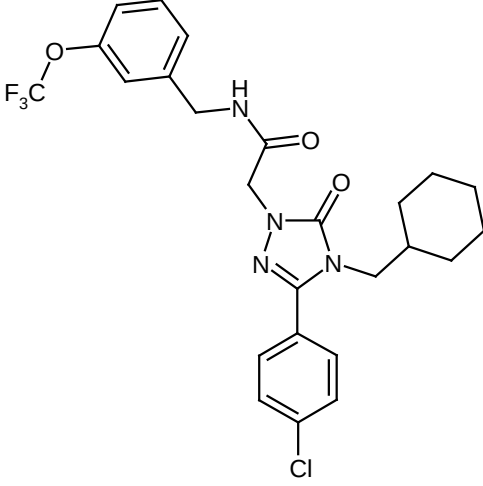
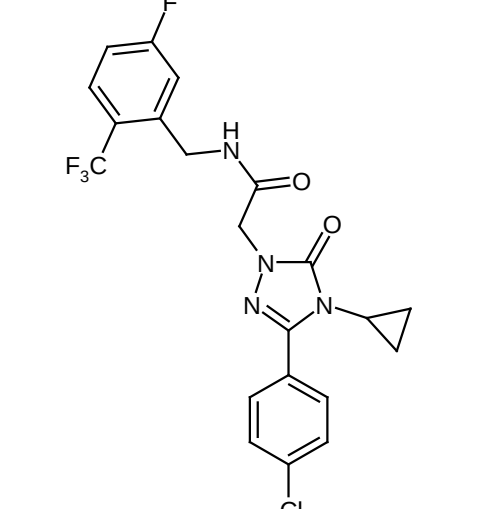
(continuación)

Nº ejemplo	Estructura	T _r de CL/EM [procedimiento]
56		T _r = 2,64 min [4]
57		T _r = 2,70 min [4]

(continuación)

Nº ejemplo	Estructura	T _r de CL/EM [procedimiento]
58		T _r = 2,51 min [4]
59		T _r = 2,91 min [5]
60		T _r = 2,99 min [5]

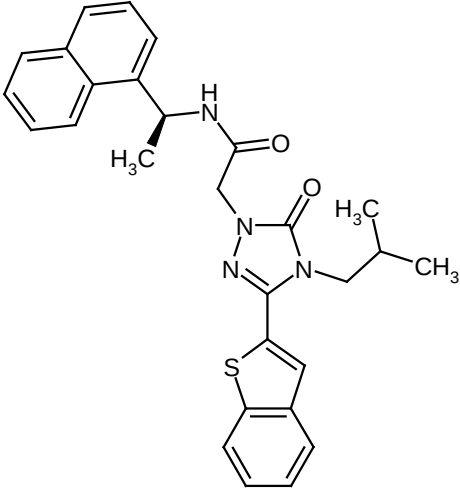
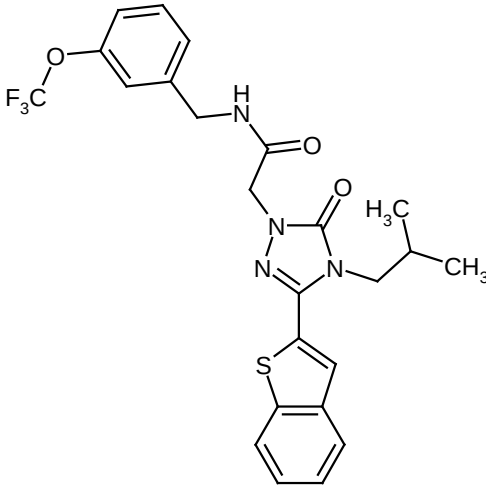
(continuación)

Nº ejemplo	Estructura	T _r de CL/EM [procedimiento]
61	 <chem>COc1ccc(cc1)CN(C(=O)CN2C(=O)N(C2Cc3ccccc3)c4ccc(Cl)cc4)C(=O)Nc5ccc(OC(F)(F)F)cc5</chem>	T _r = 2,96 min [5]
62	 <chem>COc1cc(F)ccc1CN(C(=O)CN2C(=O)N(C2Cc3ccccc3)c4ccc(Cl)cc4)C(=O)Nc5ccc(OC(F)(F)F)cc5</chem>	T _r = 2,46 min [5]

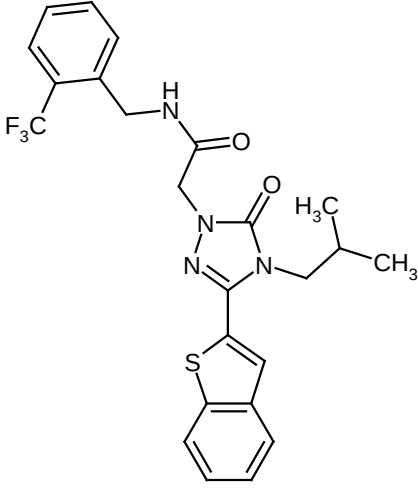
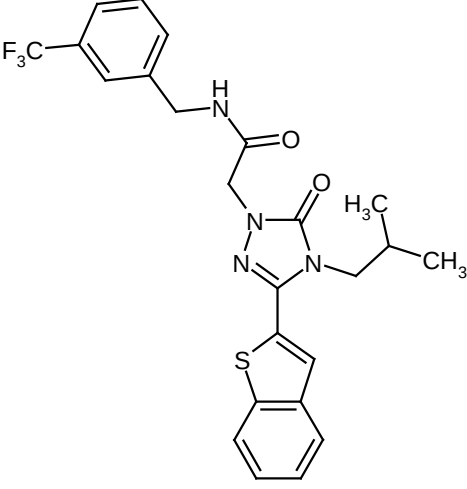
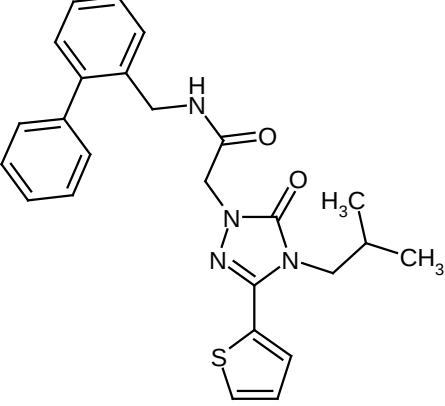
(continuación)

Nº ejemplo	Estructura	T _r de CL/EM [procedimiento]
63	 <chem>CC(C)CN1C(=O)N(CCN1C2=CC=CC=C2S2Cl)C(=O)NCCc3ccc(cc3)C(F)(F)F</chem>	T _r = 2,68 min [5]
64	 <chem>CC(C)CN1C(=O)N(CCN1C2=CC=CC=C2S2Cl)C(=O)NCCc3ccc(cc3)C(F)(F)F</chem>	T _r = 2,53 min [7]

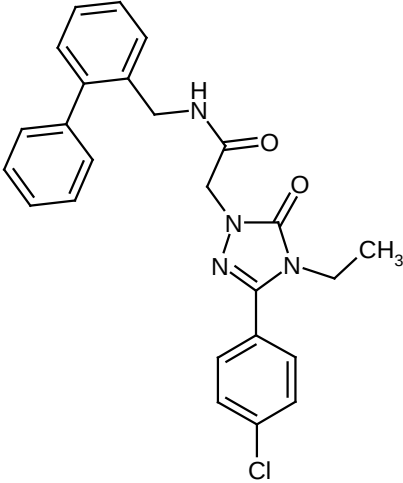
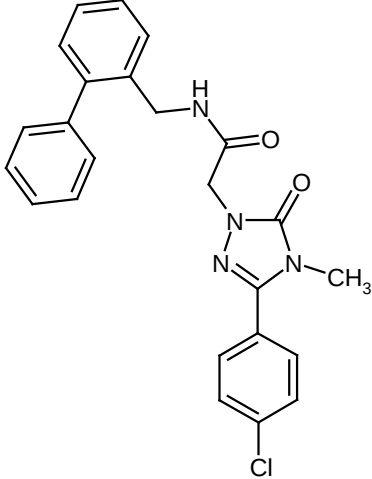
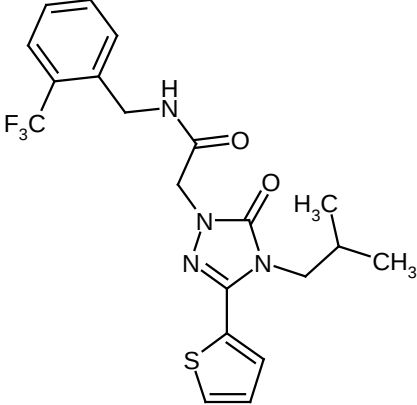
(continuación)

Nº ejemplo	Estructura	T _r de CL/EM [procedimiento]
65		T _r = 2,67 min [7]
66		T _r = 2,64 min [7]

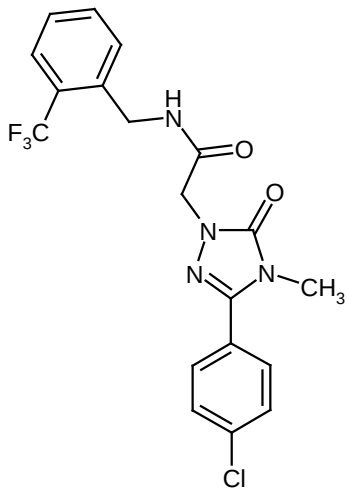
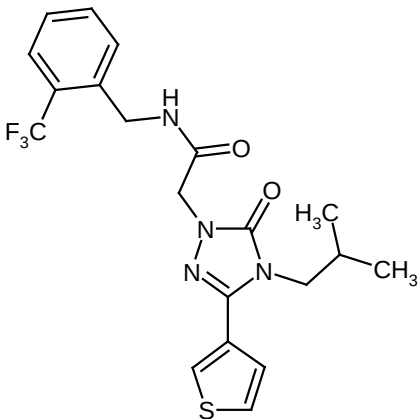
(continuación)

Nº ejemplo	Estructura	T _r de CL/EM [procedimiento]
67		T _r = 2,59 min [7]
68		T _r = 2,58 min [7]
69		T _r = 2,42 min [7]

(continuación)

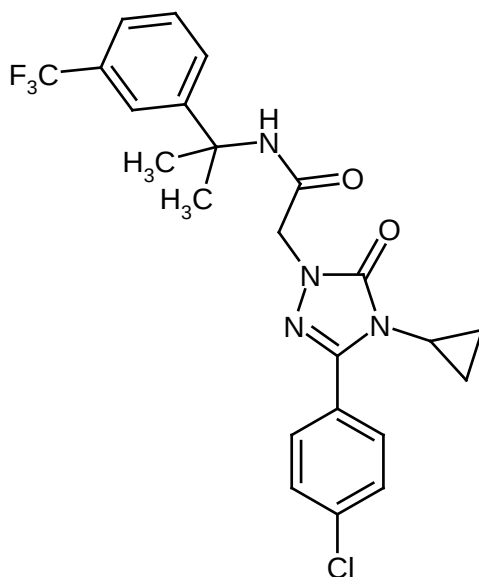
Nº ejemplo	Estructura	T _r de CL/EM [procedimiento]
70		T _r = 2,56 min [5]
71		T _r = 2,46 min [5]
72		T _r = 2,27 min [7]

(continuación)

Nº ejemplo	Estructura	T _r de CL/EM [procedimiento]
73		T _r = 2,27 min [7]
74		T _r = 2,45 min [8]

Ejemplo 75

5 Amida del ácido 2-[3-(4-clorofenil)-4-ciclopropil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]-N-[1-metil-1-[3-(trifluorometil)fenil]etil]acético



Se disponen 70,0 mg (0,238 mmol) de ácido [3-(4-clorofenil)-4-ciclopropil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]acético del ejemplo 88A y 53,3 mg (0,262 mmol) de 1-metil-1-[(3-trifluorometil)fenil]etilamina del ejemplo 1A en 2 ml de dimetilformamida y se añaden 38,6 mg (0,286 mmol) de HOBT. Después de 10 min de agitación, se añaden 59,4 mg (0,310 mmol) de clorhidrato de EDC y se agita la mezcla durante una noche a temperatura ambiente. Para el procesamiento, se reparte la mezcla de reacción entre diclorometano y agua, se separa la fase orgánica, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra. Se purifica el residuo mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol en primer lugar 200:1, después 100:1). Se obtienen así 97 mg (85 % d.t.) del compuesto objetivo.

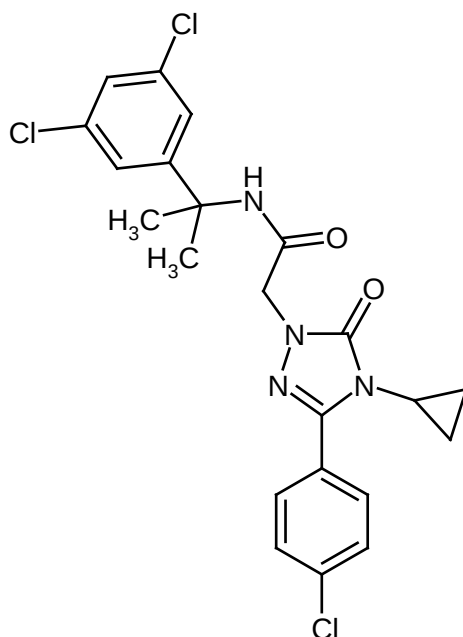
10 HPLC [procedimiento 1]: $T_r = 4,79$ min

EM [ESIpos]: $m/z = 479$ ($M+H$)⁺; [ESIneg]: $m/z = 477$ ($M-H$)⁻

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 0,48 - 0,61$ (m, 2H), $0,81 - 0,95$ (m, 2H), $1,59$ (s, 6H), $3,15$ (dddd, 1H), $4,42$ (s, 2H), $7,48 - 7,69$ (m, 4H), $7,57, 7,59$ (parte AA' de un sistema AA'BB', 2H), $7,77, 7,79$ (parte BB' de un sistema AA'BB', 2H), $8,55$ (s, 1H).

15 **Ejemplo 76**

Amida del ácido 2-[3-(4-clorofenil)-4-ciclopropil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]-*N*-[1-(3,5-diclorofenil)-1-metiletil]acético



Se disponen 70,0 mg (0,238 mmol) de ácido [3-(4-clorofenil)-4-ciclopropil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-

il]acético del ejemplo 88A y 48,6 mg (0,238 mmol) de 2-(3,5-diclorofenil)propan-2-amina en 2 ml de dimetilformamida y se añaden 38,6 mg (0,286 mmol) de HOBt. Después de 10 min de agitación, se añaden 59,4 mg (0,310 mmol) de clorhidrato de EDC y se agita la mezcla durante una noche a temperatura ambiente. Se purifica directamente la preparación sin purificación adicional mediante HPLC preparativa [procedimiento 10]. Se obtienen así 70 mg (61 % d.t.) del compuesto objetivo.

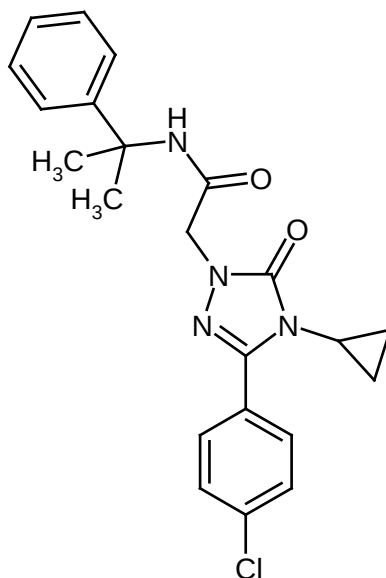
EM [ESIpos]: $m/z = 479 (M+H)^+$

HPLC [procedimiento 1]: $T_r = 4,99 \text{ min}$

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 0,57 \text{ (m, 2H)}$, $0,89 \text{ (m, 2H)}$, $1,54 \text{ (s, 6H)}$, $3,16 \text{ (tt, 1H)}$, $4,42 \text{ (s, 2H)}$, $7,33 \text{ (d, 2H)}$, $7,39 \text{ (t, 1H)}$, $7,58 \text{ (d, 2H)}$, $7,80 \text{ (d, 2H)}$, $8,53 \text{ (s, 1H)}$.

Ejemplo 77

Amida del ácido 2-[3-(4-clorofenil)-4-ciclopropil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]-*N*-(1-metil-1-feniletíl)acético



Se disponen 70,0 mg (0,238 mmol) de [3-(4-clorofenil)-4-ciclopropil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]acético del ejemplo 88A y 32,2 mg (0,238 mmol) de 2-fenilpropan-2-amina en 2 ml de dimetilformamida y se añaden 38,7 mg (0,286 mmol) de HOBt. Después de 10 min de agitación, se añaden 59,4 mg (0,310 mmol) de clorhidrato de EDC y se agita la mezcla durante una noche a temperatura ambiente. Después, se añaden de nuevo 32,2 mg (0,238 mmol) de 2-fenilpropan-2-amina, 38,7 mg (0,286 mmol) de HOBt, así como 59,4 mg (0,310 mmol) de clorhidrato de EDC, a la mezcla de reacción y se agita durante otras dos horas a temperatura ambiente. Se purifica la preparación sin procesamiento adicional directamente mediante HPLC preparativa [preparación 10]. Se obtienen así 44 mg (45 % d.t.) del compuesto objetivo.

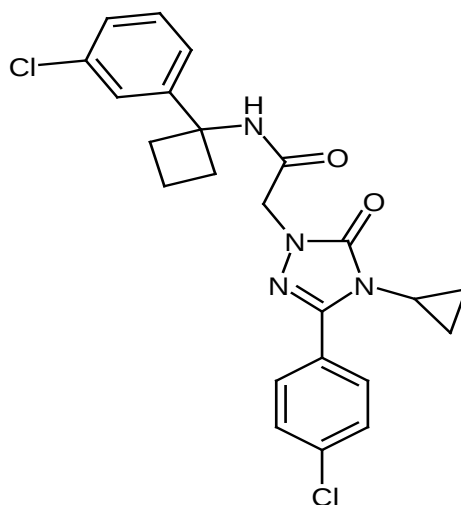
EM [ESIpos]: $m/z = 411 (M+H)^+$

HPLC [procedimiento 1]: $T_r = 4,99 \text{ min}$

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 0,55 \text{ (m, 2H)}$, $0,89 \text{ (m, 2H)}$, $1,56 \text{ (s, 6H)}$, $3,15 \text{ (tt, 1H)}$, $4,41 \text{ (s, 2H)}$, $7,17 \text{ (t, 1H)}$, $7,27 \text{ (t, 2H)}$, $7,35 \text{ (d, 2H)}$, $7,59 \text{ (d, 2H)}$, $7,79 \text{ (d, 2H)}$, $8,34 \text{ (s, 1H)}$.

Ejemplo 78

Amida del ácido *N*-[1-(3-clorofenil)ciclobutil]-2-[3-(4-clorofenil)-4-ciclopropil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]acético



Se disponen 57,2 mg (0,262 mmol) de clorhidrato de 1-(3-clorofenil)ciclobutanamina en 2 ml de dimetilformamida y se añaden 26,5 mg (0,262 mmol) de trietilamina. Después de 10 min de agitación, se añaden 70,0 mg (0,238 mmol) de ácido [3-(4-clorofenil)-4-ciclopropil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]acético del ejemplo 88A y 38,7 mg (0,286 mmol) de HOBt. Después de otros 10 min de agitación, se añaden 59,4 mg (0,310 mmol) de clorhidrato de EDC y se agita durante una noche a temperatura ambiente. Para el procesamiento, se reparte la mezcla de reacción entre diclorometano y agua, se separa la fase orgánica, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra. Se purifica el residuo mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol en primer lugar 200:1, después 100:1), proporcionando así 66 mg (61 % d.t.) del compuesto objetivo.

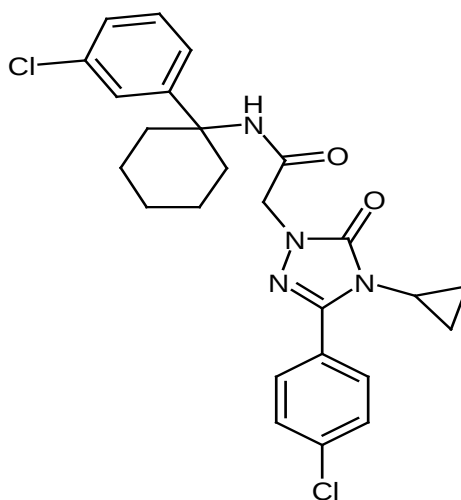
EM [ESIpos]: $m/z = 457 (M+H)^+$

HPLC [procedimiento 2]: $T_r = 4,82$ min

RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 0,57$ (m, 2H), 0,89 (m, 2H), 1,83 (m, 1H), 2,02 (m, 1H), 2,44 (t, 4H), 3,16 (tt, 1H), 4,39 (s, 2H), 7,25 (d a, 1H), 7,31-7,41 (m, 3H), 7,58 (d, 2H), 7,79 (d, 2H), 8,83 (s, 1H).

Ejemplo 79

Amida del ácido *N*-[1-(3-clorofenil)ciclohexil]-2-[3-(4-clorofenil)-4-ciclopropil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]acético



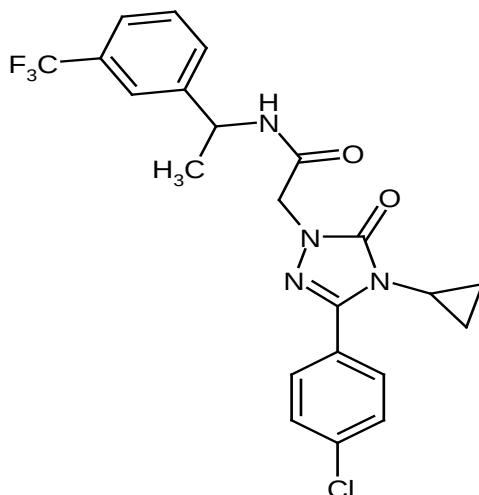
Se disponen 70,0 mg (0,238 mmol) de ácido [3-(4-clorofenil)-4-ciclopropil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]acético del ejemplo 88A y 50,0 mg (0,238 mmol) de 1-(3-clorofenil)ciclohexanamina en 2 ml de dimetilformamida y se añaden 38,7 mg (0,286 mmol) de HOBt. Después de 10 min de agitación, se añaden 59,4 mg (0,310 mmol) de clorhidrato de EDC y se agita durante una noche a temperatura ambiente. Después, se añaden de nuevo 50,0 mg (0,238 mmol) de 1-(3-clorofenil)ciclohexanamina, 38,7 mg (0,286 mmol) de HOBt y 59,4 mg (0,310 mmol) de clorhidrato de EDC a la mezcla de reacción, y en primer lugar se agita durante 2 horas a temperatura ambiente y después durante una noche a 60 °C. La agitación final de dos horas a 80 °C, así como la purificación directa de la preparación sin procesamiento adicional mediante HPLC preparativa [procedimiento 10], proporcionan 6 mg (5 % d.t.) del compuesto objetivo.

CL/EM [procedimiento 7]: $T_r = 2,64$ min

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 0,56 (m, 2H), 0,89 (m, 2H), 1,49-1,69 (m, 8H), 2,25 (m, 2H), 3,16 (tt, 1H), 4,49 (s, 2H), 7,22 (d a, 1H), 7,27-7,38 (m, 3H), 7,59 (d, 2H), 7,79 (d, 2H), 8,11 (s, 1H).

Ejemplo 80

5 Amida del ácido 2-[3-(4-clorofenil)-4-ciclopropil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]-N-{1-[3-(trifluorometil)fenil]etil}acético (*enantiómero A*)



10 Se disponen 2.000,0 mg (6,809 mmol) de ácido [3-(4-clorofenil)-4-ciclopropil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]acético del ejemplo 88A y 1.417,0 mg (7,490 mmol) de 1-[3-(trifluorometil)fenil]etanamina en 10 ml de dimetiformamida y se añaden 1.104,0 mg (8,171 mmol) de HOBt. Después de 10 min de agitación, se añaden 1.697,0 mg (8,852 mmol) de clorhidrato de EDC y se agita la mezcla durante una noche a temperatura ambiente. Para el procesamiento, se reparte la mezcla de reacción entre diclorometano y agua, se separa la fase orgánica, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra. Se purifica el residuo mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol en primer lugar 200:1, después 100:1). Una separación enantiomérica posterior mediante HPLC preparativa en fase quiral [procedimiento 14] proporciona 1.460 mg (46 % d.t.) del compuesto objetivo enantioméricamente puro (véase también el ejemplo 81).

15 EM [ESIpos]: m/z = 465 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

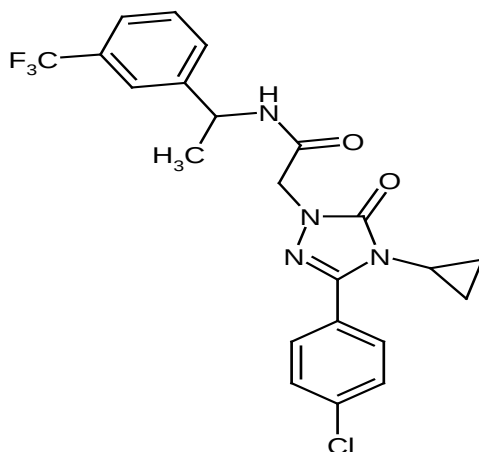
HPLC [procedimiento 2]: T_r = 4,74 min

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 0,57 (m, 2H), 0,89 (m, 2H), 1,39 (d, 3H), 3,17 (tt, 1H), 4,42 (s, 2H), 5,00 (dc, 1H), 7,52-7,68 (m, 6H), 7,79 (d, 2H), 8,69 (d, 1H).

20 HPLC quiral [procedimiento 14]: T_r = 2,02 min.

Ejemplo 81

Amida del ácido 2-[3-(4-clorofenil)-4-ciclopropil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]-N-{1-[3-(trifluorometil)fenil]etil}acético (*enantiómero B*)



25 Se disponen 2.000,0 mg (6,809 mmol) de ácido [3-(4-clorofenil)-4-ciclopropil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]acético del ejemplo 88A y 1.417,0 mg (7,490 mmol) de 1-[3-(trifluorometil)fenil]etanamina en 10 ml de

dimetilformamida y se añaden 1.104,0 mg (8,171 mmol) de HOBt. Después de 10 min de agitación, se añaden 1.697,0 mg (8,852 mmol) de clorhidrato de EDC y se agita la mezcla durante una noche a temperatura ambiente. Para el procesamiento, se reparte la mezcla de reacción entre diclorometano y agua, se separa la fase orgánica, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra. Se purifica el residuo mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol en primer lugar 200:1, después 100:1). Una separación enantiomérica posterior mediante HPLC preparativa en fase quiral [procedimiento 14] proporciona 1260 mg (40 % d.t.) del compuesto objetivo enantioméricamente puro (véase también el ejemplo 80).

EM [ESIpos]: $m/z = 465 (M+H)^+$

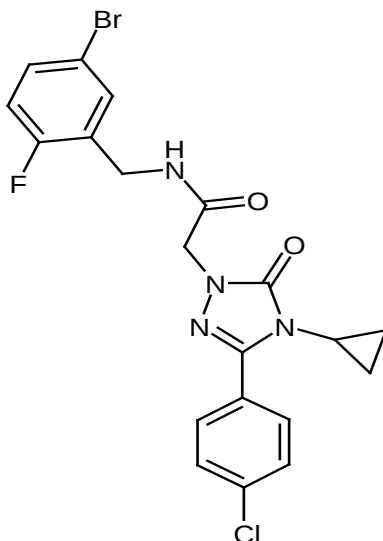
HPLC [procedimiento 2]: $T_r = 4,74$ min

10 RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 0,58$ (m, 2H), 0,89 (m, 2H), 1,40 (d, 3H), 3,17 (tt, 1H), 4,43 (s, 2H), 5,01 (dc, 1H), 7,52-7,68 (m, 6H), 7,79 (d, 2H), 8,70 (d, 1H).

HPLC quiral [procedimiento 14]: $T_r = 2,71$ min.

Ejemplo 82

15 Amida del ácido *N*-(5-bromo-2-fluorofenilmetil)-2-[3-(4-clorofenil)-4-ciclopropil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]acético



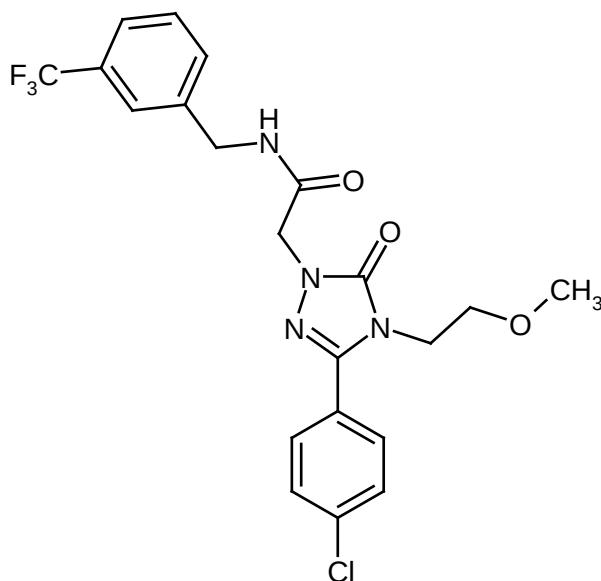
20 Se disponen 40,0 mg (0,144 mmol) de ácido [3-(4-clorofenil)-4-ciclopropil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]acético del ejemplo 93A, 36,0 mg (0,150 mmol) de clorhidrato de 5-bromo-2-fluorobencilamina, 22,1 mg (0,163 mmol) de HOBt, así como 17,6 mg (0,136 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina en 1,5 ml de dimetilformamida y se añaden 33,9 mg (0,177 mmol) de clorhidrato de EDC. Se agita durante una noche a temperatura ambiente, se diluye después con 15 ml de agua y se extrae con acetato de etilo. Después de concentrar la fase orgánica, se purifica el producto bruto mediante HPLC preparativa [procedimiento 13]. Se obtienen así 21 mg (32 % d.t.) del compuesto del título.

CL/EM [procedimiento 5]: $T_r = 2,39$ min

25 RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 0,53 - 0,67$ (m, 2H), 0,83 - 0,98 (m, 2H), 3,18 (dddd, 1H), 4,34 (d, 2H), 4,45 (s, 2H), 7,15 - 7,23 (m, 1H), 7,47 - 7,53 (m, 2H), 7,59, 7,61 (parte AA' de un sistema AA'BB', 2H), 7,82, 7,84 (parte BB' de un sistema AA'BB', 2H), 8,62 (t, 1H).

Ejemplo 83

30 Amida del ácido 2-[3-(4-clorofenil)-4-(2-metoxietil)-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]-*N*-(3-(trifluorometil)fenilmetil]acético



Se disponen 50,0 mg (0,160 mmol) de ácido 2-[3-(4-clorofenil)-4-(2-metoxietil)-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]acético del ejemplo 90A, 30,9 mg (0,176 mmol) de 3-trifluorometilbencilamina y 40,0 mg (0,209 mmol) de HOBt en 2 ml de dimetilformamida y se añaden 26,0 mg (0,192 mmol) de clorhidrato de EDC. Se agita durante una noche a temperatura ambiente, después se mezcla con agitación con 15 ml de agua y se obtiene el precipitado formado mediante filtración. Se lava el producto bruto con agua y se seca al vacío. Se obtienen así 66,9 mg (89 % d.t.) del compuesto objetivo.

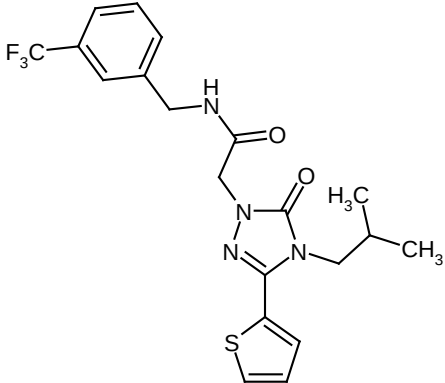
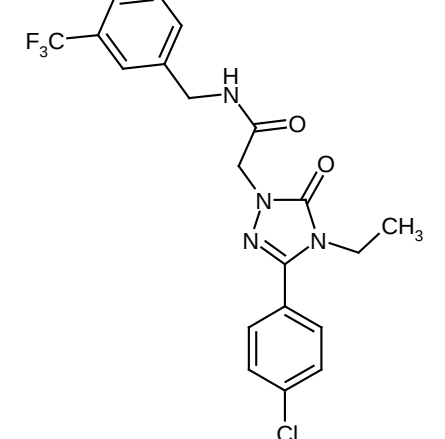
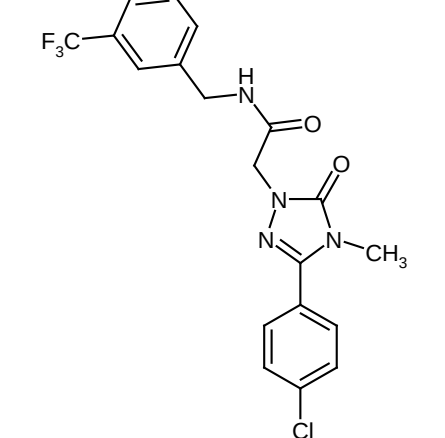
CL/EM [procedimiento 7]: $T_r = 2,24$ min

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 3,13$ (s, 3H), 3,50 (t, 2H), 3,88 (t, 2H), 4,41 (d, 2H), 4,50 (s, 2H), 7,54 – 7,65 (m, 6H), 7,70 – 7,75 (m, 2H), 8,71 (t, 1H).

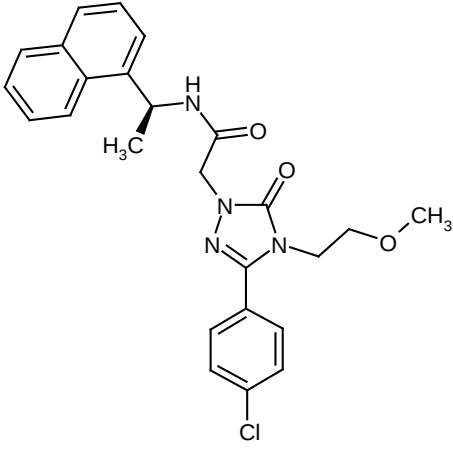
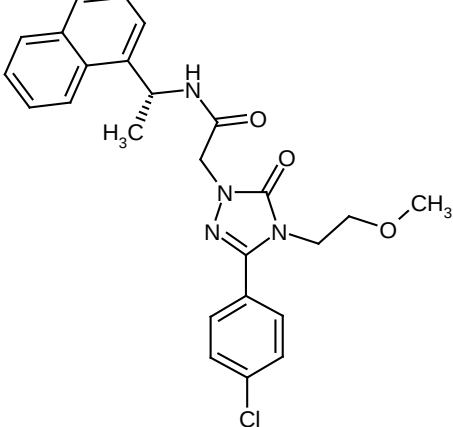
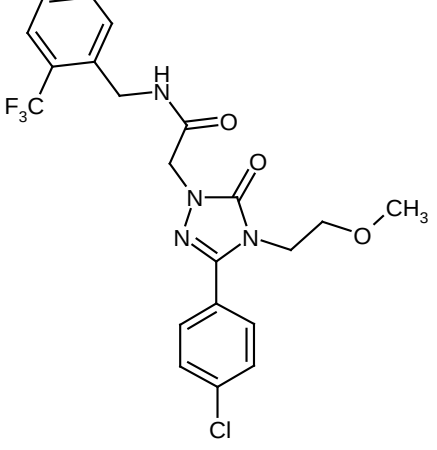
Se obtienen de modo análogo los siguientes compuestos:

Nº ejemplo	Estructura	T_r de CL/EM [procedimiento]	RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6)
84		$T_r = 2,71$ min [7]	$\delta = 0,80$ (d, 6H), 1,58 (s, 6H), 1,79 – 1,91 (m, 1H), 3,65 (d, 2H), 4,46 (s, 2H), 7,25 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,48 – 7,56 (m, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,66 (d, 1H), 8,56 (s, 1H).

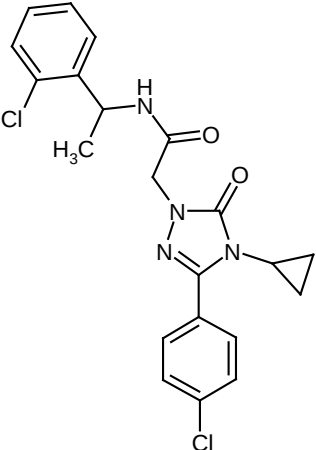
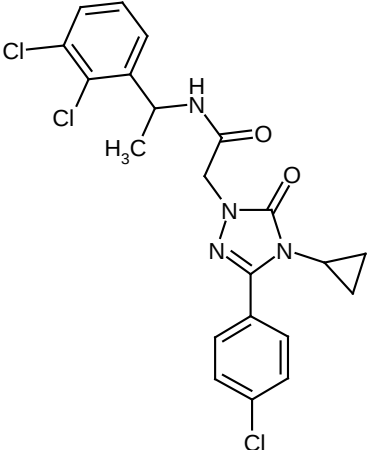
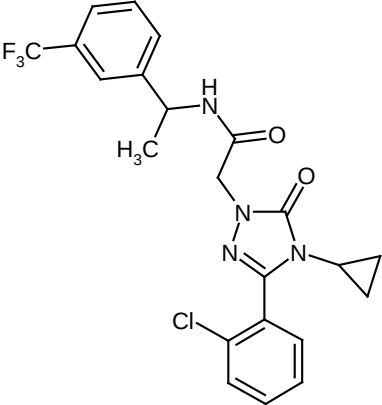
(continuación)

N° ejemplo	Estructura	T _r de CL/EM [procedi- miento]	RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆)
85		T _r = 2,43 min [5]	δ = 0,83 (d, 6H), 1,83 – 1,95 (m, 1H), 3,70 (d, 2H), 4,41 (d, 2H), 4,50 (s, 2H), 7,23 (dd, 1H), 7,54 – 7,64 (m, 5H), 7,79 (dd, 1H), 8,72 (t, 1H).
86		T _r = 2,41 min [5]	δ = 1,13 (t, 3H), 3,76 (c, 2H), 4,41 (d, 2H), 4,49 (s, 2H), 7,54 – 7,70 (m, 8H), 8,70 (t, 1H).
87		T _r = 2,31 min [5]	δ = 3,30 (s, 3H), 4,41 (d, 2H), 4,50 (s, 2H), 7,54 – 7,65 (m, 6H), 7,70 – 7,76 (m, 2H), 8,68 (t, 1H).

(continuación)

N° ejemplo	Estructura	T _r de CL/EM [procedi- miento]	RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆)
88		T _r = 2,30 min [7]	δ = 1,52 (d, 3H), 3,11 (s, 3H), 3,47 (t, 2H), 3,86 (t, 2H), 4,47 (centro de un sistema AB, 2H), 5,71 (dc, 1H), 7,47 – 7,63 (m, 6H), 7,67 – 7,72 (m, 2H), 7,84 (d, 1H), 7,91 – 7,97 (m, 1H), 8,10 (d, 1H), 8,78 (d, 1H).
89		T _r = 2,30 min [7]	δ = 1,52 (d, 3H), 3,11 (s, 3H), 3,47 (t, 2H), 3,86 (t, 2H), 4,47 (centro de un sistema AB, 2H), 5,71 (dc, 1H), 7,47 – 7,63 (m, 6H), 7,67 – 7,72 (m, 2H), 7,84 (d, 1H), 7,91 – 7,97 (m, 1H), 8,10 (d, 1H), 8,78 (d, 1H).
90		T _r = 2,23 min [7]	δ = 3,13 (s, 3H), 3,50 (t, 2H), 3,88 (t, 2H), 4,49 (d, 2H), 4,54 (s, 2H), 7,48 (t, 1H), 7,55 – 7,77 (m, 7H), 8,71 (t, 1H).

(continuación)

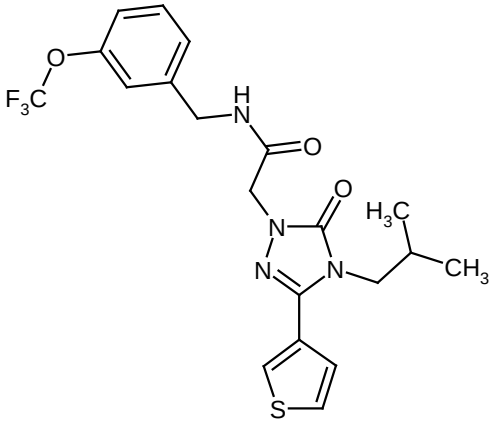
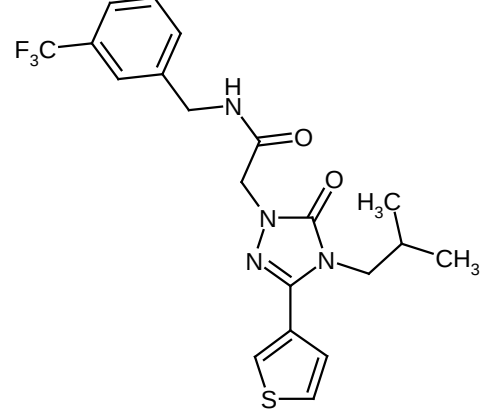
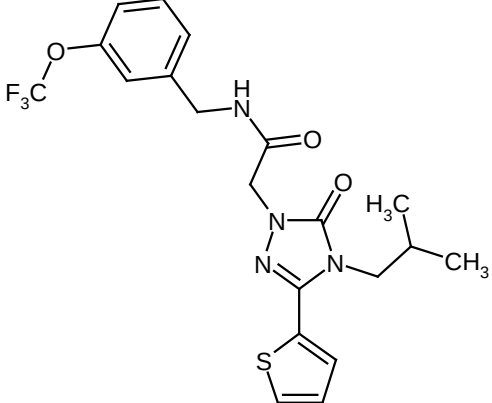
N° ejemplo	Estructura	T _r de CL/EM [procedi- miento]	RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆)
91		T _r = 2,44 min [5]	δ = 0,49 – 0,63 (m, 2H), 0,81 – 0,97 (m, 2H), 1,34 (d, 3H), 3,16 (dddd, 1H), 4,43 (s, 2H), 5,20 (dc, 1H), 7,26 (dt, 1H), 7,33 (dt, 1H), 7,40 (dd, 1H), 7,47 (dd, 1H), 7,58, 7,60 (parte AA' de un sistema AA'BB', 2H), 7,78, 7,80 (parte BB' de un sistema AA'BB', 2H), 8,77 (d, 1H).
92		T _r = 2,57 min [5]	δ = 0,49 – 0,62 (m, 2H), 0,81 – 0,96 (m, 2H), 1,35 (d, 3H), 3,16 (dddd, 1H), 4,43 (s, 2H), 5,20 (dc, 1H), 7,36 (t, 1H), 7,44 (dd, 1H), 7,53 (dd, 1H), 7,58, 7,60 (parte AA' de un sistema AA'BB', 2H), 7,77, 7,80 (parte BB' de un sistema AA'BB', 2H), 8,85 (d, 1H).
93		T _r = 2,23 min [7]	δ = 0,45 – 0,59 (m, 2H), 0,59 – 0,74 (m, 2H), 1,40 (d, 3H), 2,87 (dddd, 1H), 4,43 (s, 2H), 5,01 (dc, 1H), 7,37 – 7,69 (m, 8H), 8,69 (d, 1H).

(continuación)

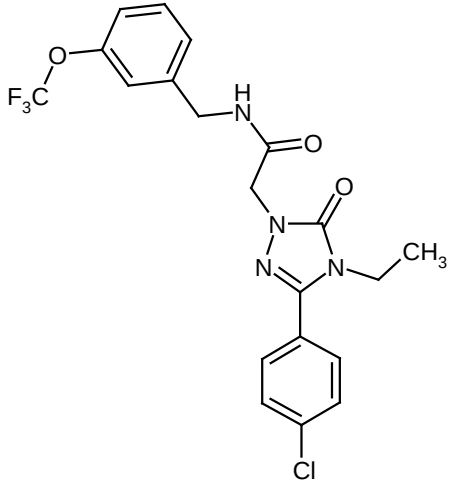
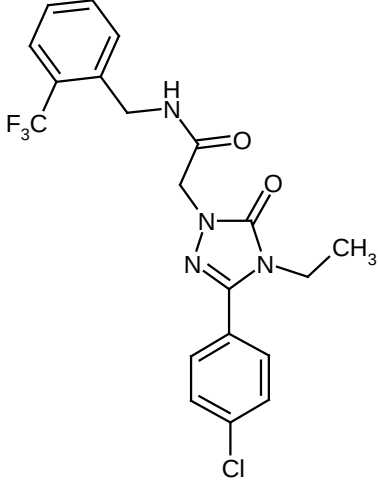
Nº ejemplo	Estructura	T _r de CL/EM [procedimiento]	RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆)
94		T _r = 2,15 min [7]	δ = 0,51 – 0,58 (m, 2H), 0,64 – 0,71 (m, 2H), 2,89 (dddd, 1H), 4,42 (d, 2H), 4,46 (s, 2H), 7,48 – 7,69 (m, 8H), 8,65 (t, 1H).
95		T _r = 2,08 min [7]	δ = 0,44 – 0,59 (m, 2H), 0,67 – 0,81 (m, 2H), 2,90 – 2,98 (m, 1H), 4,41 (d, 2H), 4,46 (s, 2H), 7,37 (t, 1H), 7,43 (dd, 1H), 7,53 – 7,68 (m, 6H), 8,69 (t, 1H).
96		T _r = 2,48 min [5]	δ = 0,51 – 0,64 (m, 2H), 0,82 – 0,97 (m, 2H), 1,36 (d, 3H), 3,17 (dddd, 1H), 4,41 (centro de un sistema AB, 2H), 4,90 (dc, 1H), 7,25 – 7,35 (m, 2H), 7,43 (dt, 1H), 7,51 (t, 1H), 7,58, 7,60 (parte AA' de un sistema AA'BB', 2H), 7,79, 7,81 (parte BB' de un sistema AA'BB', 2H), 8,62 (d, 1H).

Se obtienen también de modo análogo:

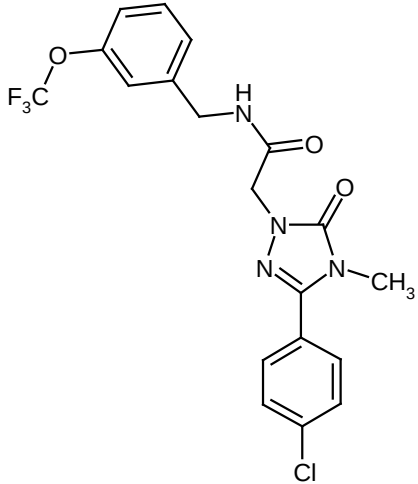
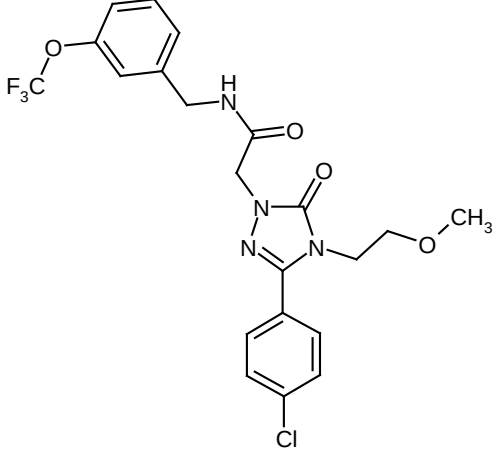
(continuación)

N° ejemplo	Estructura	T _r de CL/EM [procedi- miento]
97		T _r = 2,49 min [5]
98		T _r = 2,43 min [5]
99		T _r = 2,48 min [5]

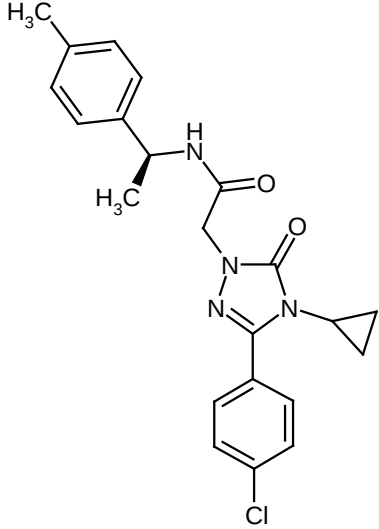
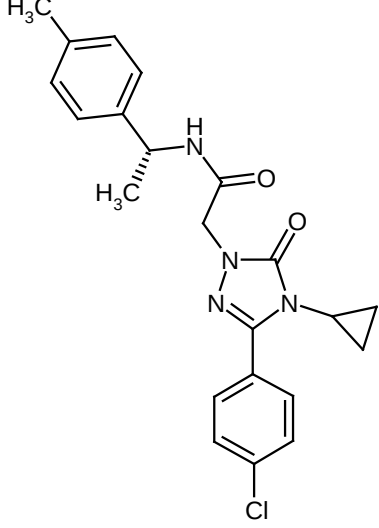
(continuación)

Nº ejemplo	Estructura	T _r de CL/EM [procedi- miento]
100		T _r = 2,46 min [5]
101		T _r = 2,40 min [5]

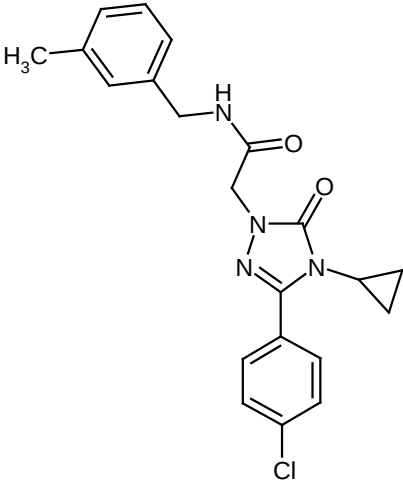
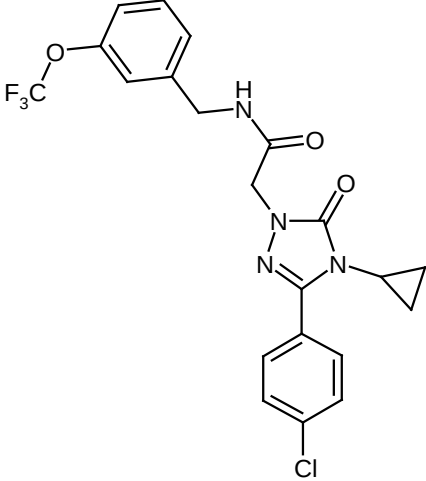
(continuación)

N° ejemplo	Estructura	T _r de CL/EM [procedi- miento]
102		T _r = 2,22 min [7]
103		T _r = 2,29 min [7]

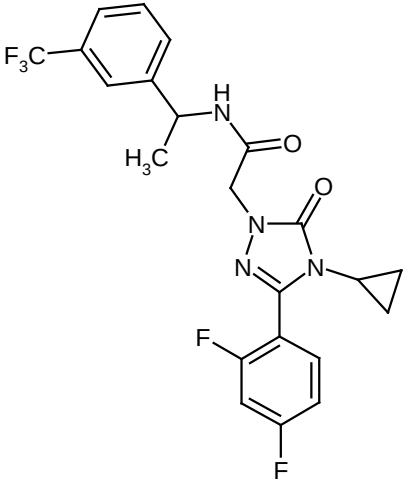
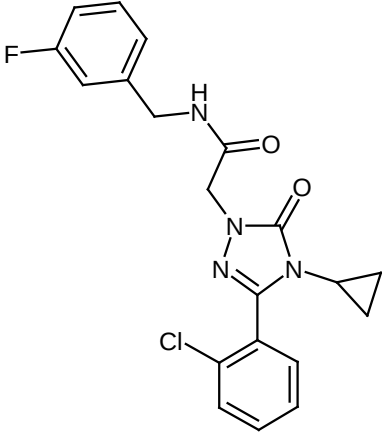
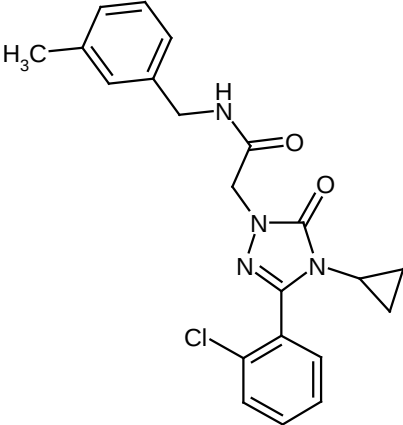
(continuación)

N° ejemplo	Estructura	T _r de CL/EM [procedi- miento]
104		T _r = 2,42 min [5]
105		T _r = 2,42 min [5]

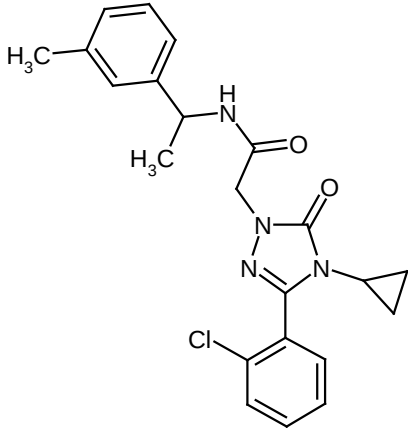
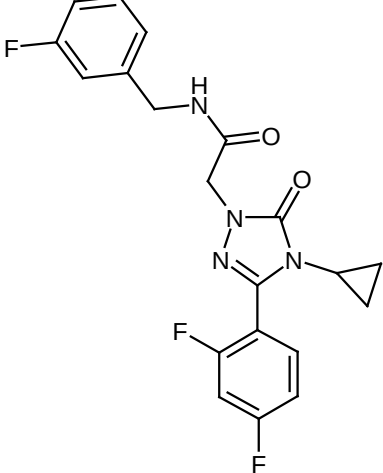
(continuación)

N° ejemplo	Estructura	T _r de CL/EM [procedi- miento]
106	 <chem>Cc1ccc(cc1)CNCC(=O)N2C(=O)N(C3CC3)C(=N2)c4ccc(Cl)cc4</chem>	T _r = 2,40 min [4]
107	 <chem>COc1ccc(cc1)CNCC(=O)N2C(=O)N(C3CC3)C(=N2)c4ccc(Cl)cc4</chem>	T _r = 2,57 min [4]

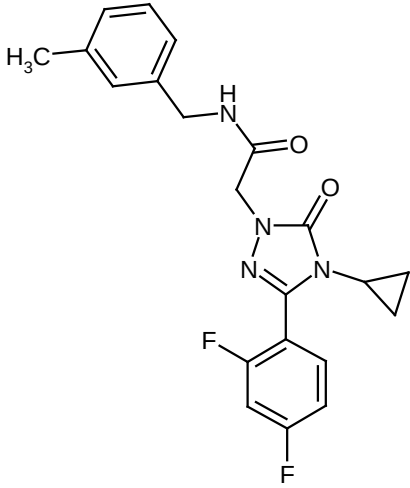
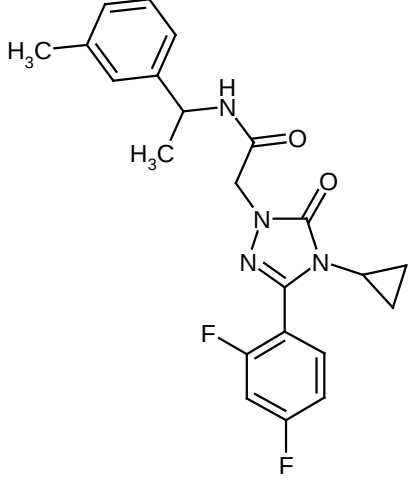
(continuación)

N° ejemplo	Estructura	T _r de CL/EM [procedi- miento]
108		T _r = 2,22 min [7]
109		T _r = 1,94 min [7]
110		T _r = 2,02 min [7]

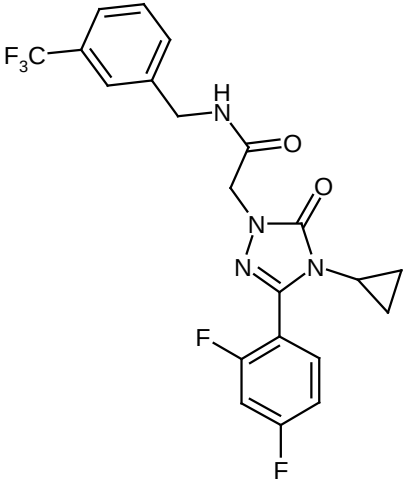
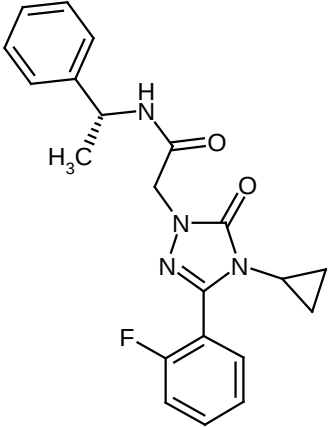
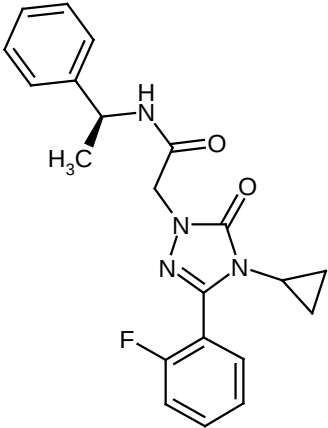
(continuación)

Nº ejemplo	Estructura	T _r de CL/EM [procedi- miento]
111		T _r = 2,10 min [7]
112		T _r = 1,93 min [7]

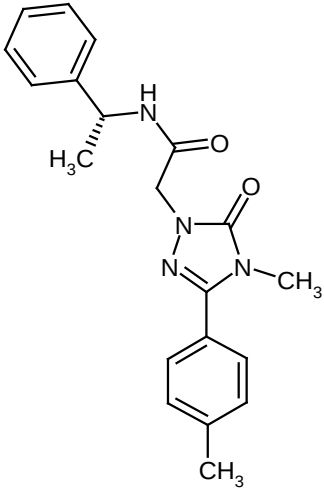
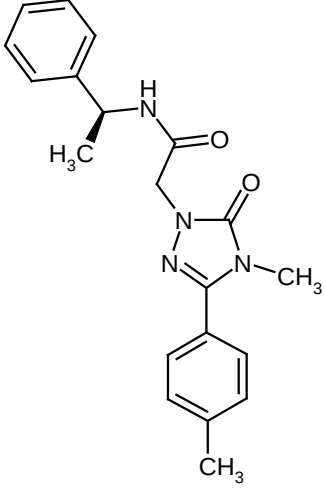
(continuación)

N° ejemplo	Estructura	T _r de CL/EM [procedi- miento]
113		T _r = 2,01 min [7]
114		T _r = 2,09 min [7]

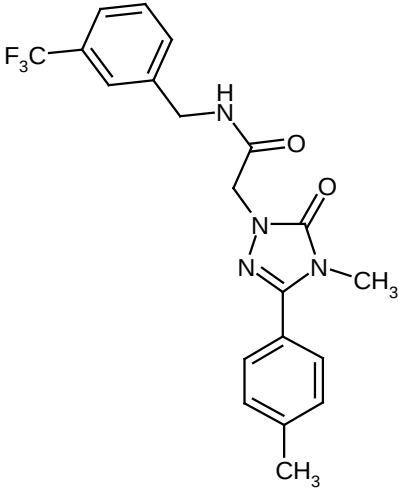
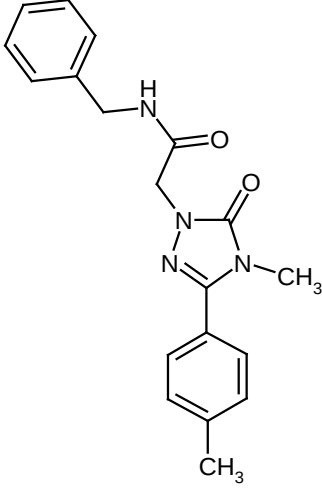
(continuación)

N° ejemplo	Estructura	T _r de CL/EM [procedi- miento]
115		T _r = 2,13 min [7]
116		T _r = 1,88 min [7]
117		T _r = 1,89 min [7]

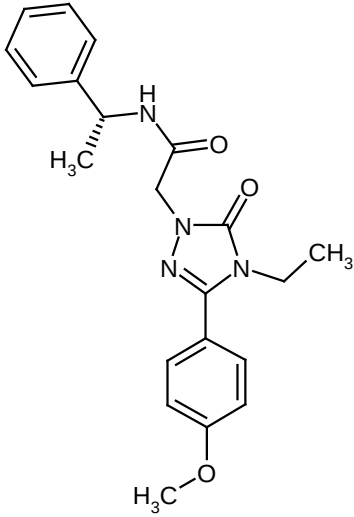
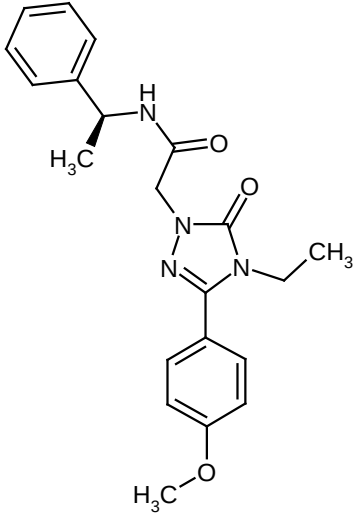
(continuación)

Nº ejemplo	Estructura	T _r de CL/EM [procedi- miento]
118		T _r = 2,13 min [5]
119		T _r = 2,12 min [5]

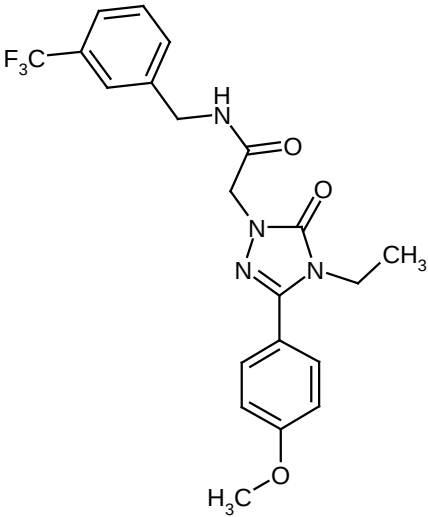
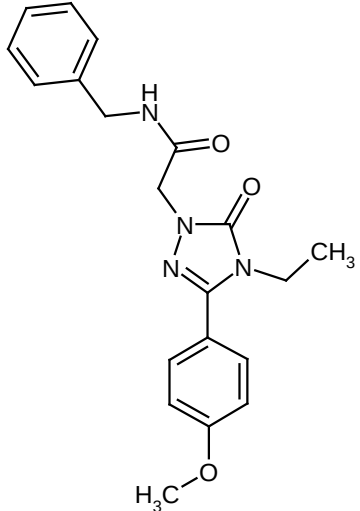
(continuación)

Nº ejemplo	Estructura	T _r de CL/EM [procedi- miento]
120		T _r = 2,30 min [5]
121		T _r = 2,03 min [5]

(continuación)

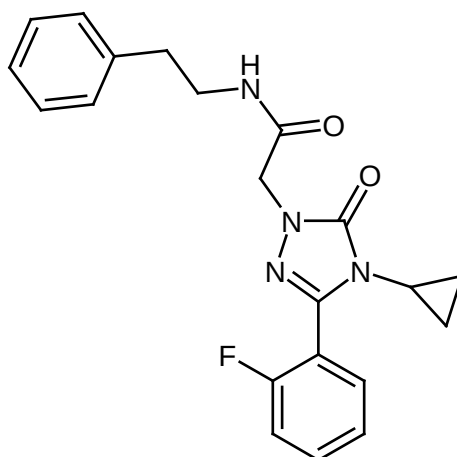
N° ejemplo	Estructura	T _r de CL/EM [procedi- miento]
122		T _r = 2,09 min [5]
123		T _r = 2,09 min [5]

(continuación)

Nº ejemplo	Estructura	T _r de CL/EM [procedi- miento]
124		T _r = 2,28 min [5]
125		T _r = 2,01 min [5]

Ejemplo 126

Amida del ácido 2-[4-ciclopropil-3-(2-fluorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]-*N*-(2-feniletil)acético



5 Se disponen 40,0 mg (0,144 mmol) de ácido [4-ciclopropil-3-(2-fluorofenil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-il]acético del ejemplo 92A, 19,2 mg (0,159 mmol) de 2-feniletilamina y 23,4 mg (0,173 mmol) de HOBt en 2 ml de dimetilformamida, y se añaden 36,0 mg (0,188 mmol) de clorhidrato de EDC. Se agita durante una noche a temperatura ambiente, se diluye después con 10 ml de agua y se extrae con acetato de etilo. Después de concentrar la fase orgánica, se purifica el producto bruto mediante HPLC preparativa [procedimiento 9]. Se obtienen así 32,0 mg (58 % d.t.) del compuesto objetivo.

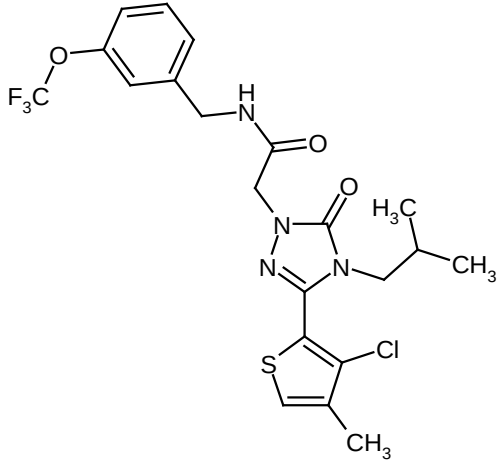
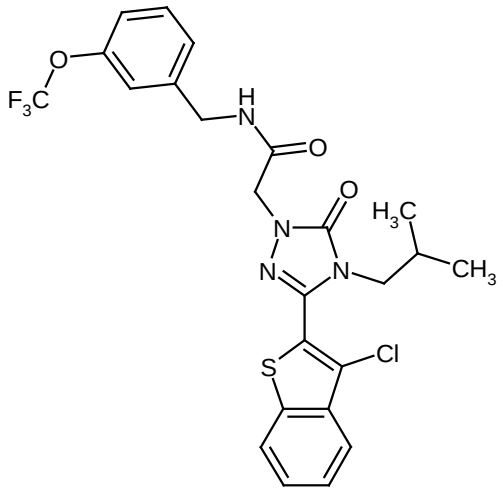
CL/EM [procedimiento 4]: $T_r = 2,13$ min

10 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 0,45 - 0,58$ (m, 2H), $0,68 - 0,82$ (m, 2H), $2,72$ (t, 2H), $2,90 - 2,98$ (m, 1H), $3,29$ (t, 2H), $4,34$ (s, 2H), $7,17 - 7,24$ (m, 3H), $7,24 - 7,31$ (m, 2H), $7,35 - 7,47$ (m, 2H), $7,57 - 7,69$ (m, 2H), $8,17$ (t, 1H).

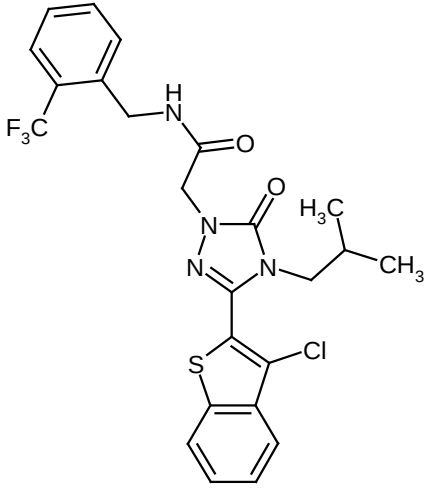
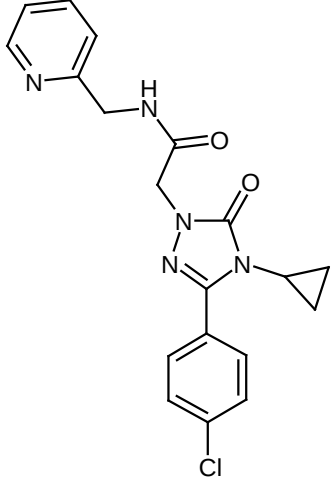
Se obtienen de modo análogo:

Nº ejemplo	Estructura	T_r de CL/EM [procedimiento]
127		$T_r = 2,87$ min [8]

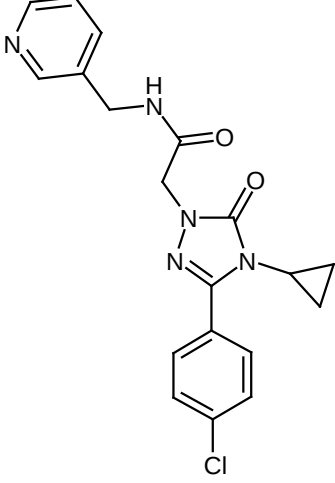
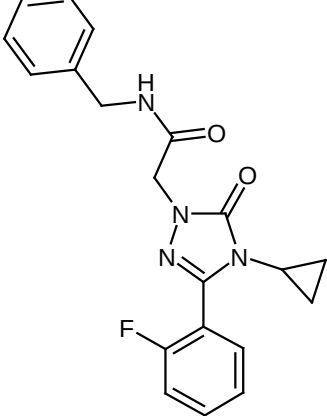
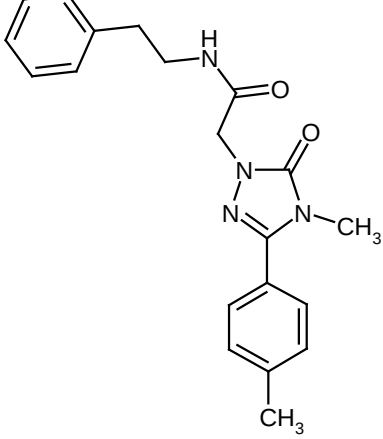
(continuación)

Nº ejemplo	Estructura	T _r de CL/EM [procedi- miento]
128	 <chem>COc1cc(Cl)c(C2=CN(CCN2C(=O)NCCc3ccc(OC(F)(F)F)cc3)C1=O)c3sc(C)c31</chem>	T _r = 2,73 min [8]
129	 <chem>COc1cc(Cl)c(C2=CN(CCN2C(=O)NCCc3ccc(OC(F)(F)F)cc3)C1=O)c3ccccc31</chem>	T _r = 2,92 min [8]

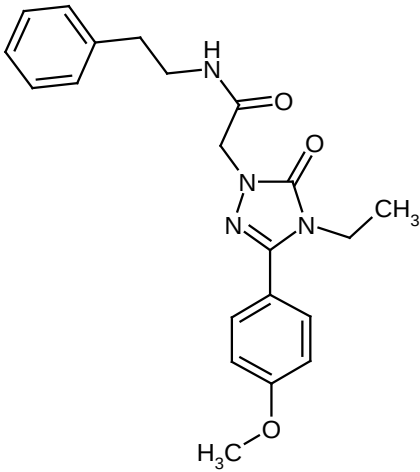
(continuación)

Nº ejemplo	Estructura	T _r de CL/EM [procedi- miento]
130		T _r = 2,88 min [8]
131		T _r = 1,63 min [5]

(continuación)

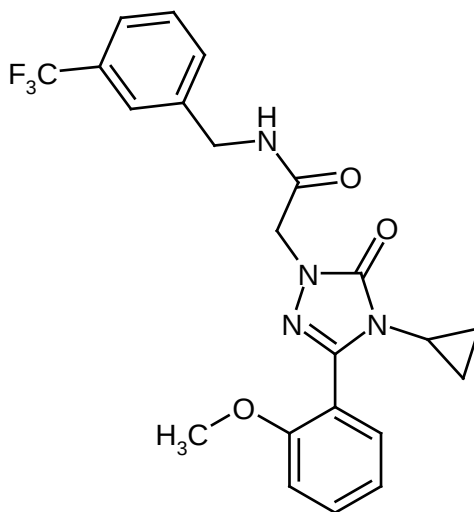
Nº ejemplo	Estructura	T _r de CL/EM [procedi- miento]
132		T _r = 1,45 min [5]
133		T _r = 2,06 min [4]
134		T _r = 2,15 min [4]

(continuación)

Nº ejemplo	Estructura	T _r de CL/EM [procedimiento]
135		T _r = 1,88 min [7]

Ejemplo 136Amida del ácido
(trifluorometil)fenilmetil]acético

2-[4-ciclopropil-3-(2-metoxifenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]-N-[3-



5

Procedimiento a):

Se agitan 76 mg (0,26 mmol) de ácido [4-ciclopropil-3-(2-metoxifenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]acético del ejemplo 95A y 45 mg (0,28 mmol) de carbonildiimidazol en 1 ml de 1,2-dicloroetano hasta que termina el desprendimiento de gases inicial. Se añade una disolución de 51 mg (0,29 mmol) de 3-trifluorometilbencilamina en 0,55 ml de 1,2-dicloroetano y se agita durante una noche a 70 °C. Para el procesamiento, se elimina el disolvente al vacío y se purifica el residuo mediante HPLC preparativa [procedimiento 11]. Se obtienen así 46 mg (39 % d.t.) del compuesto objetivo.

10

Procedimiento b):

Se disponen 150 mg (0,52 mmol) de [4-ciclopropil-3-(2-metoxifenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]acético del ejemplo 95A, 100 mg (0,57 mmol) de 3-trifluorometilbencilamina, así como 84 mg (0,62 mmol) de HOBt en 3,2 ml de dimetilformamida, y se añaden 129 mg (0,67 mmol) de clorhidrato de EDC. Se agita durante una noche a temperatura ambiente y se purifica a continuación directamente mediante HPLC preparativa [procedimiento 11]. Se obtienen así 222 mg (96 % d.t.) del compuesto objetivo.

15

CL/EM [procedimiento 7]: T_r = 2,05 min

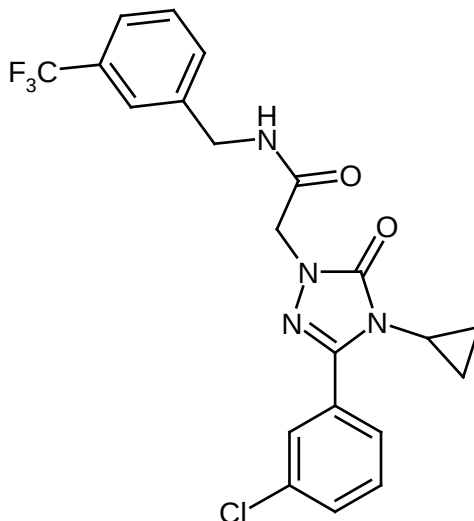
RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 0,41 – 0,55 (m, 2H), 0,58 – 0,72 (m, 2H), 2,86 (dddd, 1H), 3,86 (s, 3H), 4,42 (d, 2H), 4,43 (s, 2H), 7,06 (t, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,33 (dd, 1H), 7,52 – 7,65 (m, 5H), 8,65 (t, 1H).

20

Ejemplo 137

Amida del ácido
(trifluorometil)fenilmetil]acético]

2-[3-(3-clorofenil)-4-ciclopropil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]-*N*-[3-

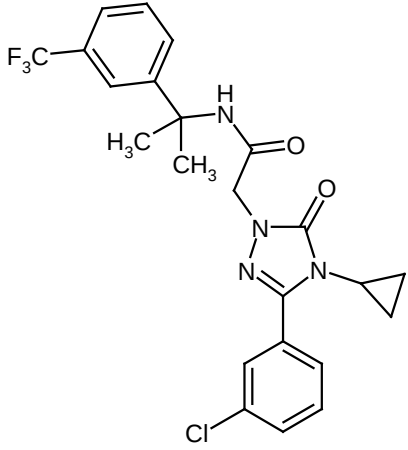
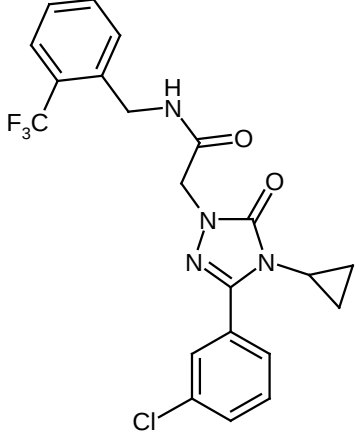
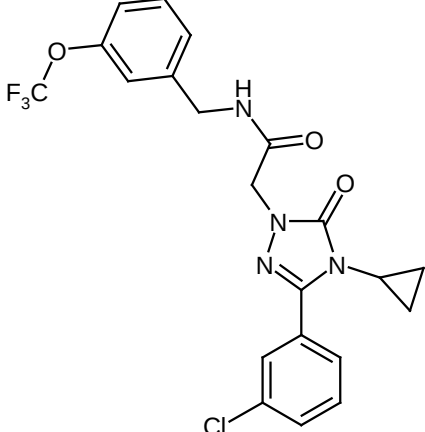


- 5 Se disponen 30,0 mg (0,102 mmol) de ácido [3-(3-clorofenil)-4-ciclopropil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]acético del ejemplo 104A, 19,7 mg (0,112 mmol) de 3-trifluorometilbencilamina y 16,6 mg (0,123 mmol) de HOBt en 0,75 ml de dimetilformamida y se añaden 25,5 mg (0,133 mmol) de clorhidrato de EDC. Se agita durante una noche a temperatura ambiente y se purifica la disolución de reacción directamente mediante HPLC preparativa [procedimiento 9]. Se obtienen así 20 mg (43 % d.t.) del compuesto objetivo.

- 10 CL/EM [procedimiento 7]: $T_r = 2,27$ min

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 0,53 - 0,68$ (m, 2H), $0,83 - 0,98$ (m, 2H), $3,22$ (dddd, 1H), $4,41$ (d, 2H), $4,46$ (s, 2H), $7,53 - 7,64$ (m, 6H), $7,74 - 7,83$ (m, 2H), $8,66$ (t, 1H).

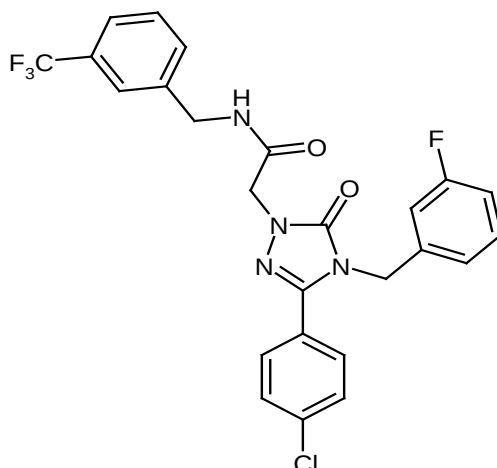
Se obtienen análogamente:

N° ejemplo	Estructura	T _r de CL/EM [procedimiento]
138		T _r = 2,42 min [7]
139		T _r = 2,25 min [7]
140		T _r = 2,32 min [7]

Ejemplo 141

5 Amida del ácido 2-[3-(4-clorofenil)-4-(3-fluorofenilmetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]-*N*-[3-

(trifluorometil)fenilmetil]acético



- 5 Se suspenden 200 mg (0,66 mmol) de 5-(4-clorofenil)-4-(3-fluorofenilmetil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona del ejemplo 41A, 193 mg (0,69 mmol) de amida del ácido 2-cloro-N-[3-(trifluorometil)fenilmetil]acético [preparable según el documento EP 0 163 607, ejemplo 28] y 182 mg (1,32 mmol) de carbonato de potasio en 2,5 ml de acetonitrilo y se calienta a reflujo durante una noche. Después de enfriar con agua se diluye, se purifica mediante HPLC preparativa [procedimiento 9], obteniéndose así 219 mg (64 % d.t.) del compuesto objetivo.

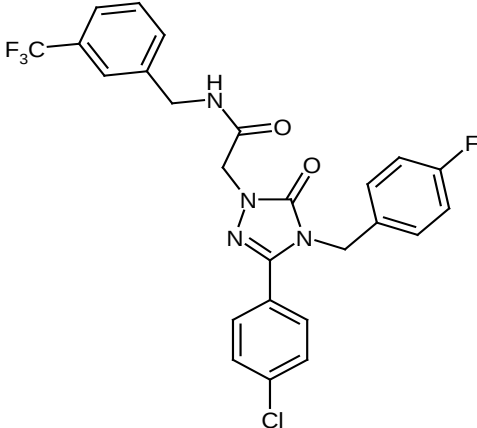
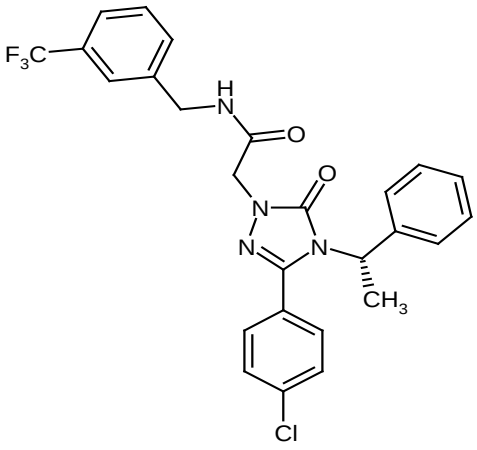
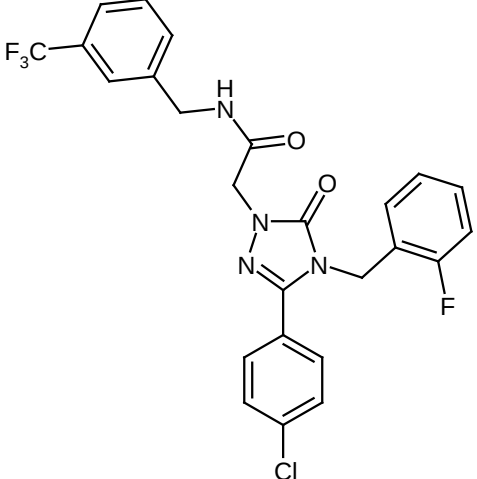
CL/EM [procedimiento 7]: $T_r = 2,57$ min

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 4,44$ (d, 2H), 4,58 (s, 2H), 5,01 (s, 2H), 6,93 – 7,01 (m, 2H), 7,09 (td, 1H), 7,36 (dt, 1H), 7,49 – 7,67 (m, 8H), 8,76 (t, 1H).

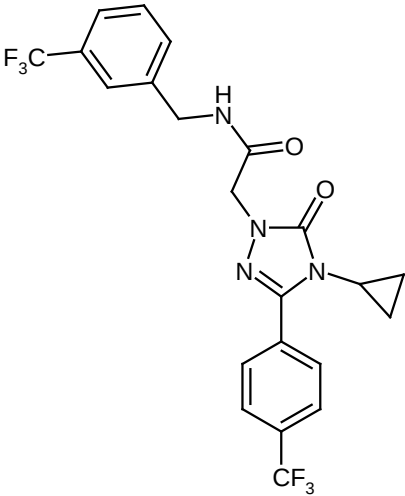
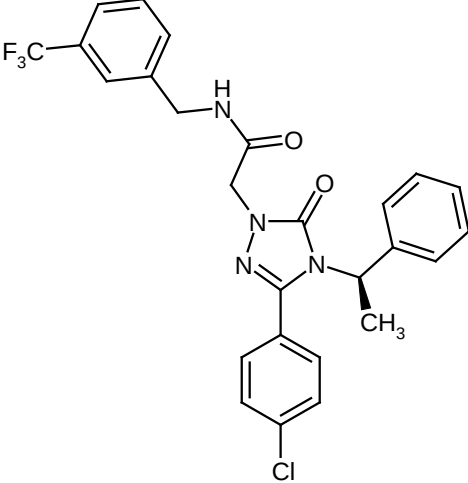
- 10 Se obtienen análogamente:

Nº ejemplo	Estructura	T_r de CL/EM [procedimiento]	RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6)
142		$T_r = 2,16$ min [7]	$\delta = 0,52 - 0,66$ (m, 2H), 0,81 – 0,96 (m, 2H), 3,17 (dddd, 1H), 4,41 (d, 2H), 4,44 (s, 2H), 7,37 (t, 2H), 7,52 – 7,66 (m, 4H), 7,79 – 7,88 (m, 2H), 8,65 (t, 1H).

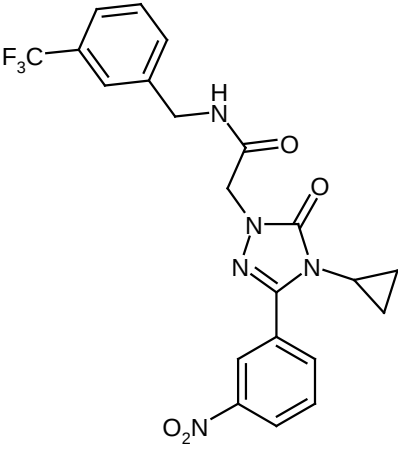
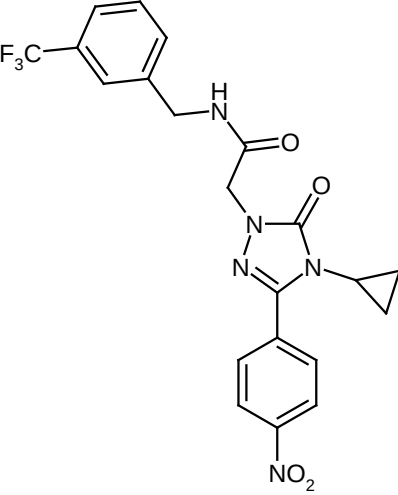
(continuación)

Nº ejemplo	Estructura	T _r de CL/EM [procedimiento]	RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆)
143		T _r = 2,58 min [7]	δ = 4,43 (d, 2H), 4,57 (s, 2H), 4,98 (s, 2H), 7,09 – 7,20 (m, 4H), 7,49 – 7,67 (m, 8H), 8,75 (t, 1H).
144		T _r = 2,82 min [8]	δ = 1,78 (d, 3H), 4,43 (d, 2H), 4,50 (s, 2H), 5,26 (c, 1H), 7,24 – 7,39 (m, 7H), 7,51 – 7,66 (m, 6H), 8,73 (t, 1H).
145		T _r = 2,55 min [7]	δ = 4,43 (d, 2H), 4,56 (s, 2H), 5,03 (s, 2H), 7,06 – 7,19 (m, 3H), 7,26 – 7,35 (m, 1H), 7,51 – 7,66 (m, 8H), 8,75 (t, 1H).

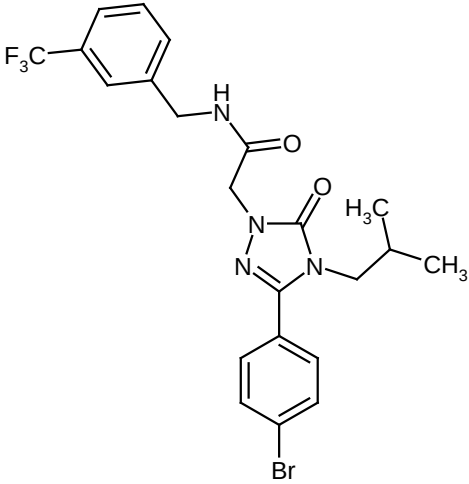
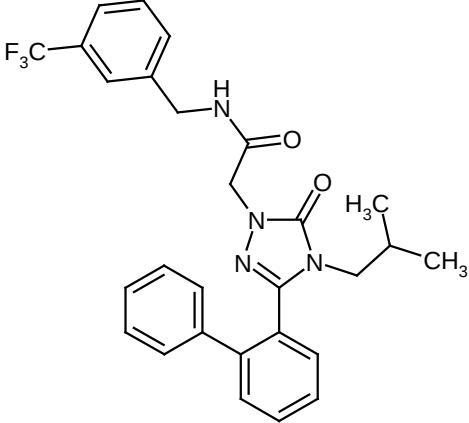
Se obtienen también de modo análogo:

N° ejemplo	Estructura	T _r de CL/EM [procedi- miento]
146	 <chem>FC(F)(F)c1ccc(cc1)CCNC(=O)CN2C(=O)N(C3CC3)C(=N2)c4ccc(cc4)C(F)(F)F</chem>	T _r = 2,53 min [5]
147	 <chem>FC(F)(F)c1ccc(cc1)CCNC(=O)CN2C(=O)N(C3CC3)C(=N2)c4ccc(cc4)Cl</chem>	T _r = 2,65 min [7]

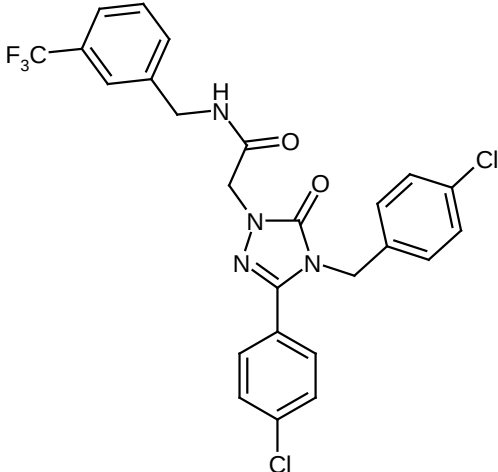
(continuación)

Nº ejemplo	Estructura	T _r de CL/EM [procedi- miento]
148	 <chem>CC1(C)N2C(=O)N(CCN(C2=O)c3ccc([N+](=O)[O-])cc3)C(=O)NCCc4ccc(C(F)(F)F)cc4</chem>	T _r = 2,27 min [5]
149	 <chem>CC1(C)N2C(=O)N(CCN(C2=O)c3ccc([N+](=O)[O-])cc3)C(=O)NCCc4ccc(C(F)(F)F)cc4</chem>	T _r = 2,29 min [5]

(continuación)

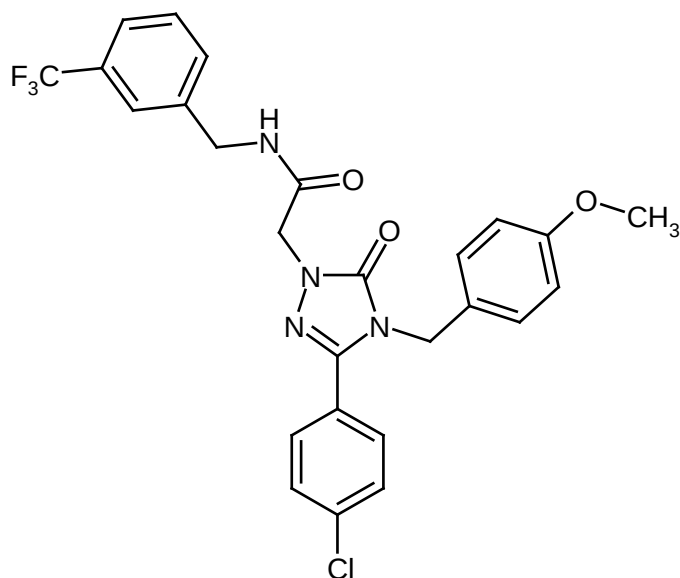
Nº ejemplo	Estructura	T _r de CL/EM [procedi- miento]
150		T _r = 2,69 min [5]
151		T _r = 2,77 min [5]

(continuación)

Nº ejemplo	Estructura	T _r de CL/EM [procedimiento]
152		T _r = 2,86 min [8]

Ejemplo 153

5 Amida del ácido 2-[3-(4-clorofenil)-4-(4-metoxifenilmetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]-N-[3-(trifluorometil)fenilmetil]acético

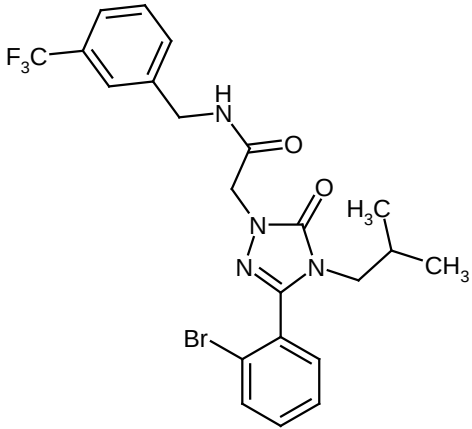
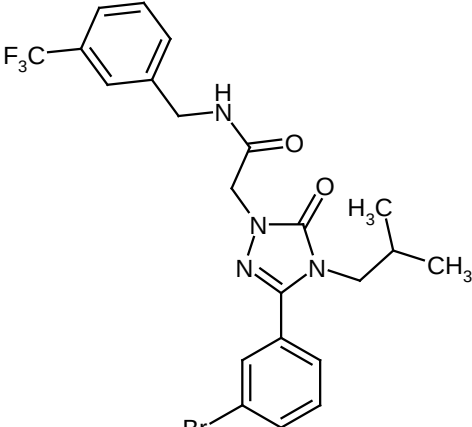


10 Se suspenden 1,00 g (3,17 mmol) de 5-(4-clorofenil)-4-(4-metoxifenilmetil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona del ejemplo 55A, 0,80 g (3,17 mmol) de amida del ácido 2-cloro-N-[3-(trifluorometil)fenilmetil]acético y 0,88 g (6,33 mmol) de carbonato de potasio en 20 ml de acetonitrilo y se calienta durante 8 h a reflujo. Se concentra después la mezcla al vacío, se recoge el residuo en agua y se extrae tres veces con acetato de etilo. Se concentran las fases orgánicas combinadas y se purifica el residuo mediante HPLC preparativa [procedimiento 12]. Se obtienen así 1,07 g (64 % d.t.) del compuesto objetivo.

CL/EM [procedimiento 5]: T_r = 2,67 min

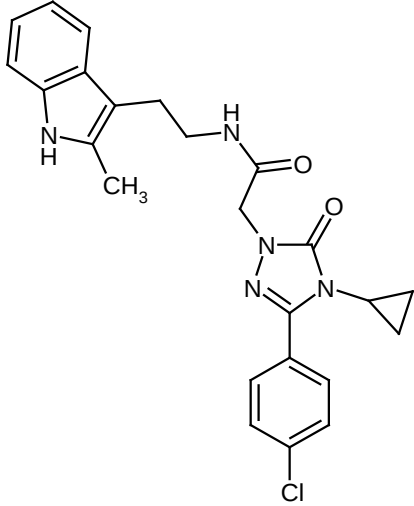
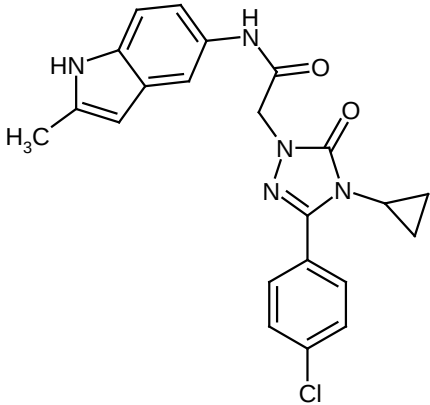
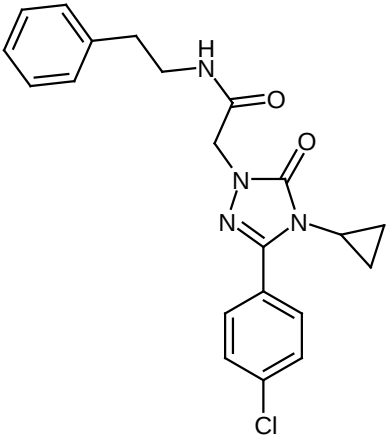
15 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 3,70 (s, 3H), 4,43 (d, 2H), 4,6 (s, 2H), 4,92 (s, 2H), 6,83, 6,86 (parte AA' de un sistema AA'BB', 2H), 7,02, 7,04 (parte BB' de un sistema AA'BB', 2H), 7,51 – 7,66 (m, 8H), 8,75 (t, 1H).

Se obtienen análogamente:

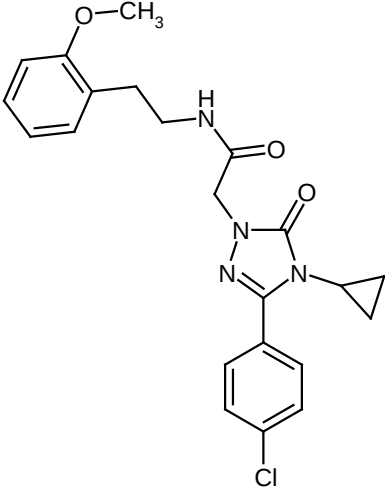
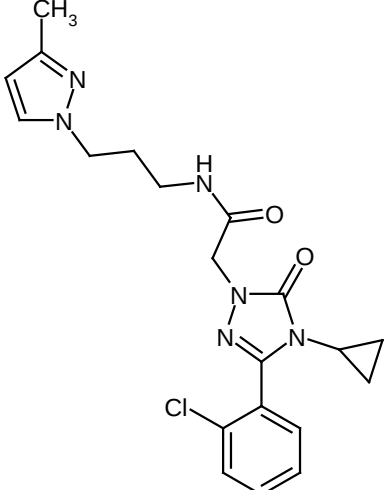
Nº ejemplo	Estructura	T _r de CL/EM [procedimiento]	RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆)
154		T _r = 2,42 min [7]	δ = 0,69 (d, 2H), 1,59 – 1,75 (m, 1H), 3,30 (d, 2H), 4,42 (d, 2H), 4,51 (s, 2H), 7,50 – 7,65 (m, 7H), 7,83 (d a, 1H), 8,69 (t, 1H).
155		T _r = 2,80 min [8]	δ = 0,71 (d, 6H), 1,62 – 1,76 (m, 1H), 3,62 (d, 2H), 4,42 (d, 2H), 4,51 (s, 2H), 7,51 (t, 1H), 7,52 – 7,65 (m, 4H), 7,69 (d, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,83 (s a, 1H), 8,69 (t, 1H).

Se prepara una biblioteca de ejemplos de realización adicionales de forma sintéticamente paralela del modo siguiente:

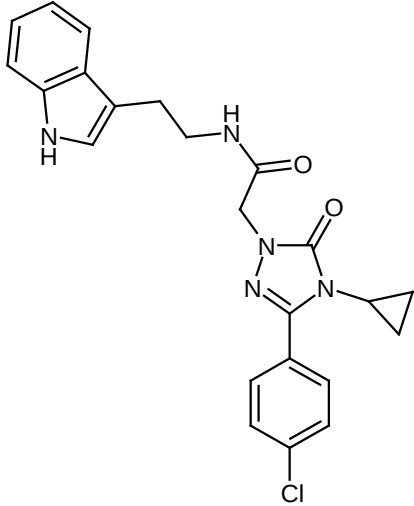
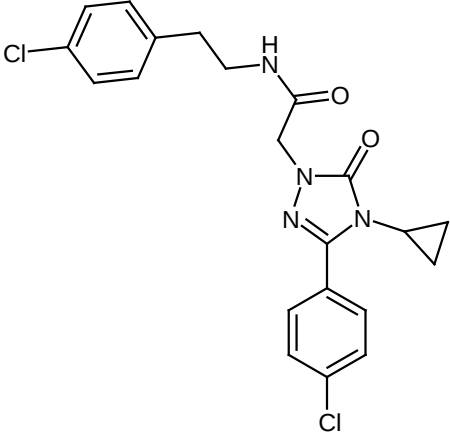
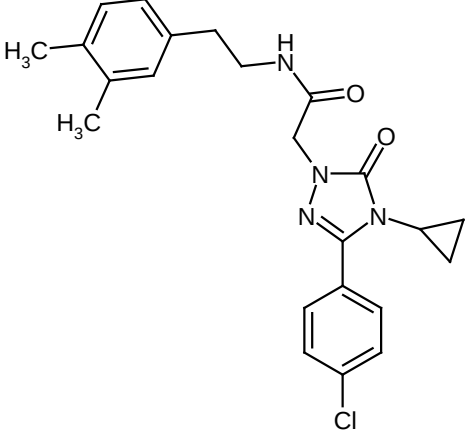
Se disuelven 0,12 mmol de la amina correspondiente y 0,10 mmol del ácido triazolilacético correspondiente en 0,6 ml de dimetilsulfóxido, se añaden 25,8 mg (0,2 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina y 41,7 mg (0,130 mmol) de TBTU y se agita durante una noche a temperatura ambiente. Se filtra la disolución de reacción y se purifica el filtrado mediante CL/EM preparativa [procedimiento 6]. Se obtienen de este modo:

N° ejemplo	Estructura	CL/EM [Procedimiento 6]
156		$T_r = 2,01 \text{ min};$ EM [ESIpos]: $m/z = 450 \text{ (M+H)}^+$
157		$T_r = 1,93 \text{ min};$ EM [ESIpos]: $m/z = 422 \text{ (M+H)}^+$
158		$T_r = 2,00 \text{ min};$ ES [ESIpos]: $m/z = 397 \text{ (M+H)}^+$

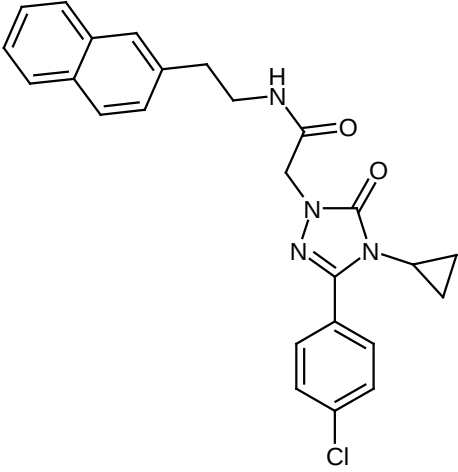
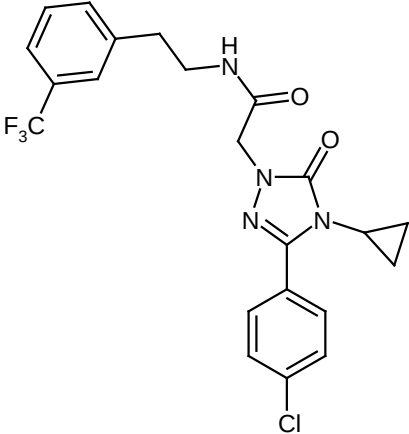
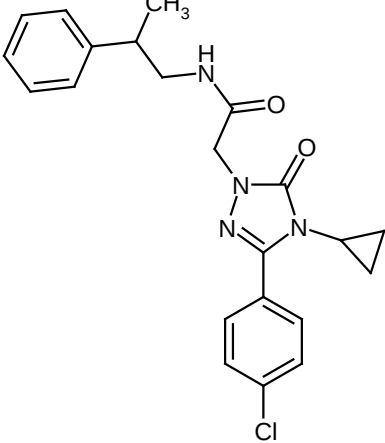
(continuación)

N° ejemplo	Estructura	CL/EM [Procedimiento 6]
159		$T_r = 2,02 \text{ min};$ EM [ESIpos]: $m/z = 427 \text{ (M+H)}^+$
160		$T_r = 1,73 \text{ min};$ EM [ESIpos]: $m/z = 415 \text{ (M+H)}^+$

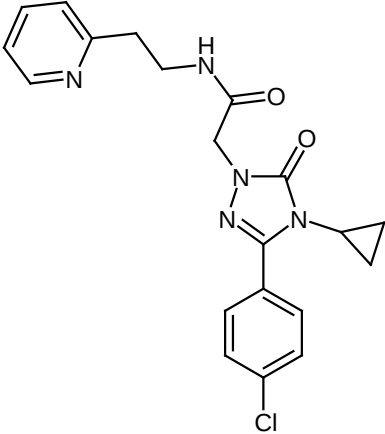
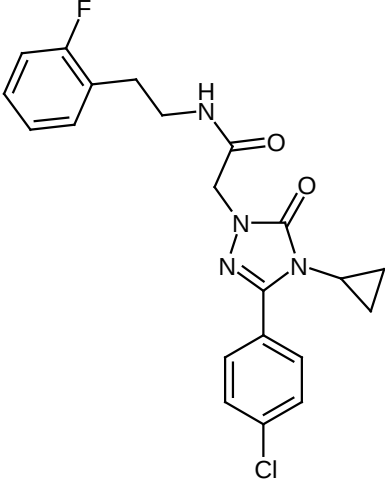
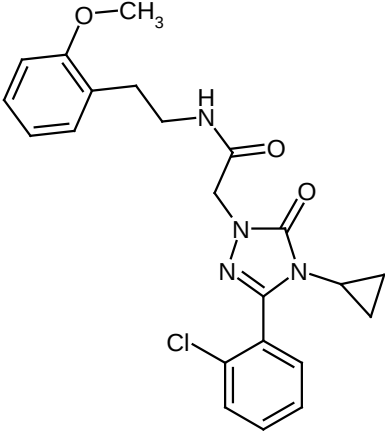
(continuación)

N° ejemplo	Estructura	CL/EM [Procedimiento 6]
161		$T_r = 1,97 \text{ min};$ EM [ESIpos]: $m/z = 436 \text{ (M+H)}^+$
162		$T_r = 2,11 \text{ min};$ EM [ESIpos]: $m/z = 431 \text{ (M+H)}^+$
163		$T_r = 2,14 \text{ min};$ EM [ESIpos]: $m/z = 425 \text{ (M+H)}^+$

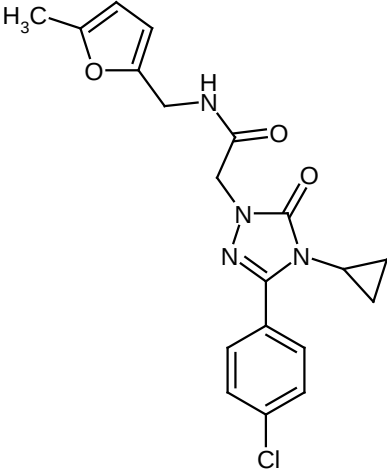
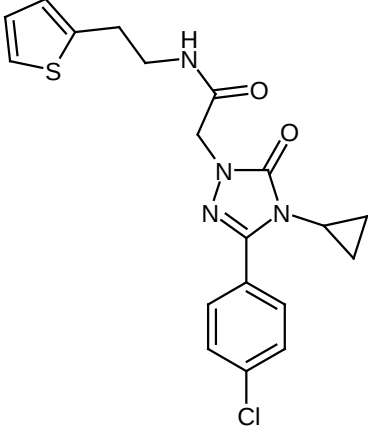
(continuación)

N° ejemplo	Estructura	CL/EM [Procedimiento 6]
164		$T_r = 2,15 \text{ min};$ EM [ESIpos]: $m/z = 447 \text{ (M+H)}^+$
165		$T_r = 2,12 \text{ min};$ EM [ESIpos]: $m/z = 465 \text{ (M+H)}^+$
166		$T_r = 2,06 \text{ min};$ EM [ESIpos]: $m/z = 411 \text{ (M+H)}^+$

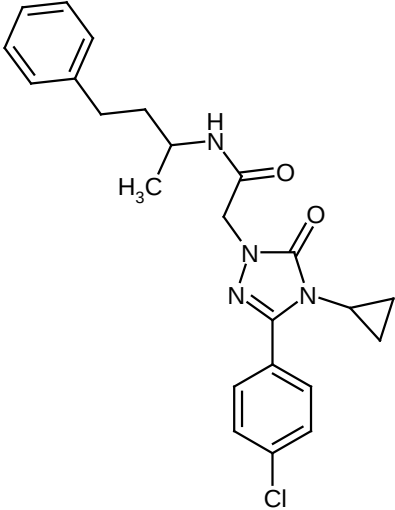
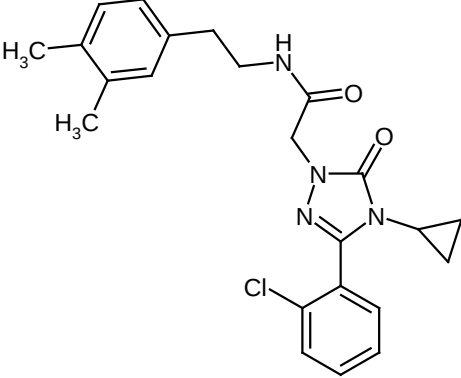
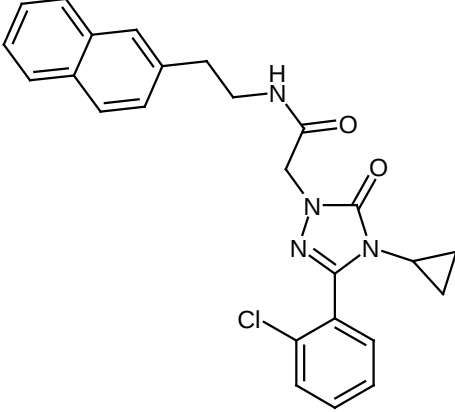
(continuación)

N° ejemplo	Estructura	CL/EM [Procedimiento 6]
167		$T_r = 1,35 \text{ min};$ EM [ESIpos]: $m/z = 398 \text{ (M+H)}^+$
168		$T_r = 2,02 \text{ min};$ EM [ESIpos]: $m/z = 415 \text{ (M+H)}^+$
169		$T_r = 1,97 \text{ min};$ EM [ESIpos]: $m/z = 427 \text{ (M+H)}^+$

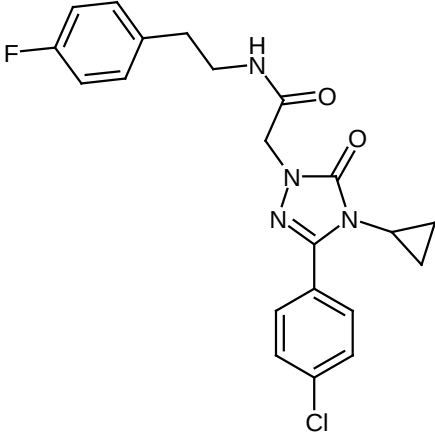
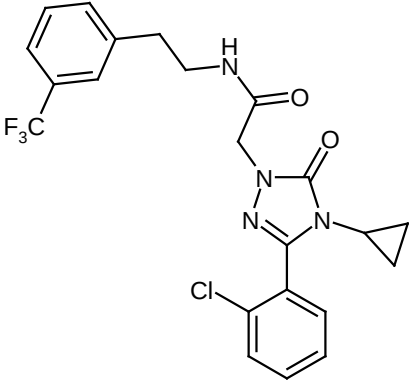
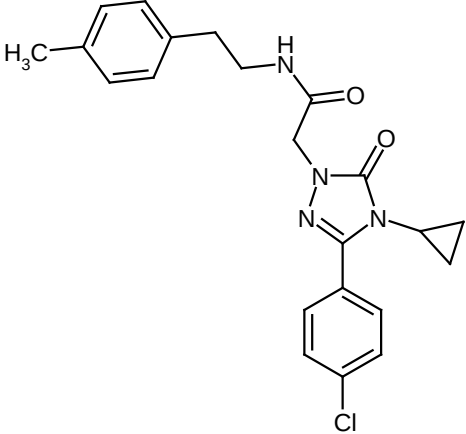
(continuación)

N° ejemplo	Estructura	CL/EM [Procedimiento 6]
170		$T_r = 1,93 \text{ min};$ EM [ESIpos]: $m/z = 387 \text{ (M+H)}^+$
171		$T_r = 1,97 \text{ min};$ EM [ESIpos]: $m/z = 403 \text{ (M+H)}^+$

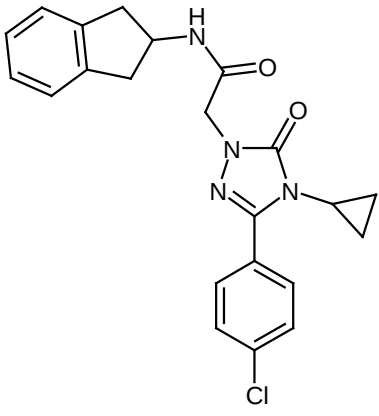
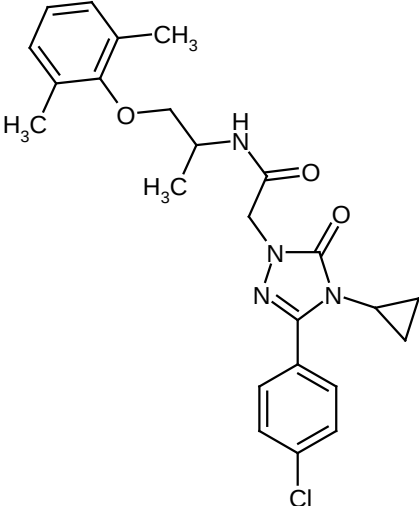
(continuación)

N° ejemplo	Estructura	CL/EM [Procedimiento 6]
172		$T_r = 2,11 \text{ min};$ EM [ESIpos]: $m/z = 425 \text{ (M+H)}^+$
173		$T_r = 2,08 \text{ min};$ EM [ESIpos]: $m/z = 425 \text{ (M+H)}^+$
174		$T_r = 2,09 \text{ min};$ EM [ESIpos]: $m/z = 447 \text{ (M+H)}^+$

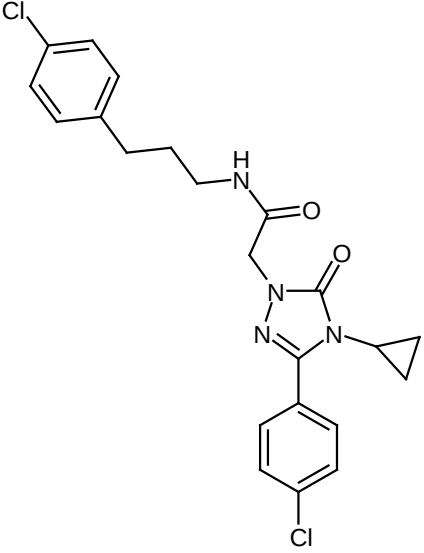
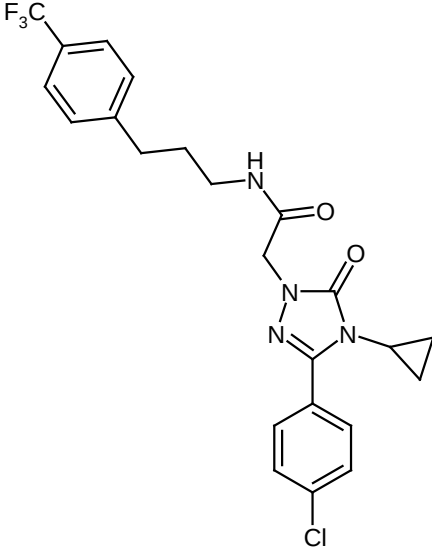
(continuación)

N° ejemplo	Estructura	CL/EM [Procedimiento 6]
175		$T_r = 2,01 \text{ min};$ EM [ESIpos]: $m/z = 415 (M+H)^+$
176		$T_r = 2,07 \text{ min};$ EM [ESIpos]: $m/z = 465 (M+H)^+$
177		$T_r = 2,08 \text{ min};$ EM [ESIpos]: $m/z = 411 (M+H)^+$

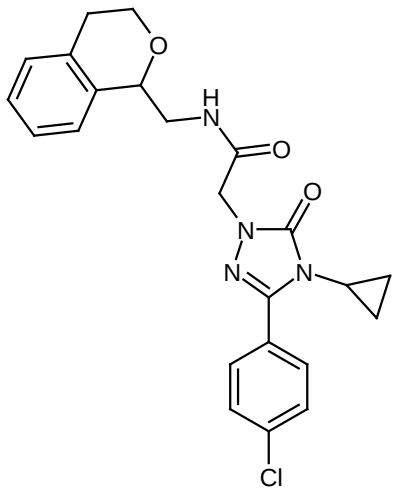
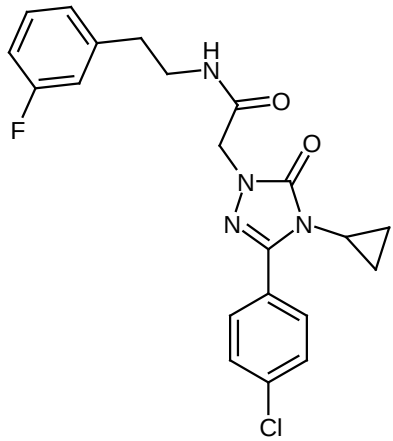
(continuación)

N° ejemplo	Estructura	CL/EM [Procedimiento 6]
178		$T_r = 2,03 \text{ min};$ EM [ESIpos]: $m/z = 409 \text{ (M+H)}^+$
179		$T_r = 2,18 \text{ min};$ EM [ESIpos]: $m/z = 455 \text{ (M+H)}^+$

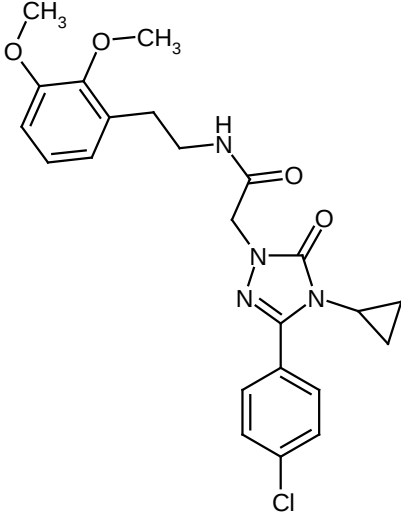
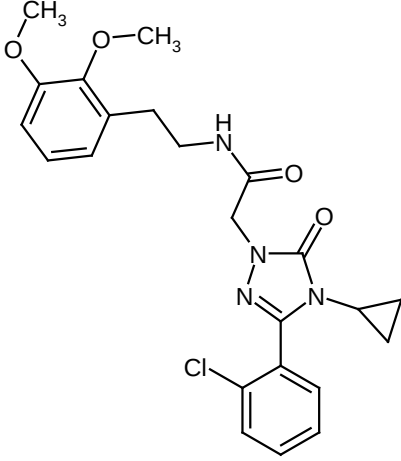
(continuación)

Nº ejemplo	Estructura	CL/EM [Procedimiento 6]
180		$T_r = 2,14 \text{ min};$ EM [ESIpos]: $m/z = 445 \text{ (M+H)}^+$
181		$T_r = 2,19 \text{ min};$ EM [ESIpos]: $m/z = 479 \text{ (M+H)}^+$

(continuación)

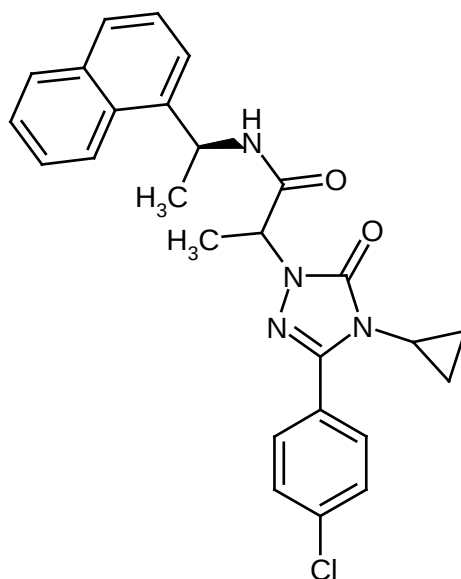
N° ejemplo	Estructura	CL/EM [Procedimiento 6]
182	 <chem>Clc1ccc(cc1)C2=NN(C2C(=O)NCC3Cc4ccccc4O3)C3CC3</chem>	$T_r = 2,00 \text{ min};$ EM [ESIpos]: $m/z = 439 \text{ (M+H)}^+$
183	 <chem>Clc1ccc(cc1)C2=NN(C2C(=O)NCCC3=CC=CC=C3F)C3CC3</chem>	$T_r = 2,03 \text{ min};$ EM [ESIpos]: $m/z = 415 \text{ (M+H)}^+$

(continuación)

N° ejemplo	Estructura	CL/EM [Procedimiento 6]
184		$T_r = 2,02 \text{ min};$ EM [ESIpos]: $m/z = 457 \text{ (M+H)}^+$
185		$T_r = 1,94 \text{ min};$ EM [ESIpos]: $m/z = 457 \text{ (M+H)}^+$

Ejemplo 186

Amida del ácido 2-[3-(4-clorofenil)-4-ciclopropil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]-*N*-[(1*S*)-1-(1-naftil)etil]propiónico (*diastereómero A*)



Se disponen 100,0 mg (0,325 mmol) de ácido 2-[3-(4-clorofenil)-4-ciclopropil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]propiónico del ejemplo 105A en 2 ml de DMF y se añaden 61,2 mg (0,357 mmol) de (1*S*)-1-(1-naftil)etanamina, 52,7 mg (0,390 mmol) de HOBT, así como 81,0 mg (0,422 mmol) de clorhidrato de EDC. Después de agitar la mezcla durante una noche a temperatura ambiente, se reparte entre diclorometano y agua, se separa la fase orgánica, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra. Se purifica el residuo mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente: en primer lugar diclorometano, después diclorometano/metanol 100:1) y después se separa adicionalmente mediante HPLC preparativa en fase quiral [procedimiento 15]. Se obtienen así 52 mg (35 % d.t.) del compuesto objetivo diastereoisoméricamente puro (véase también el ejemplo 187).

EM [ESIpos]: $m/z = 461$ (M+H)⁺

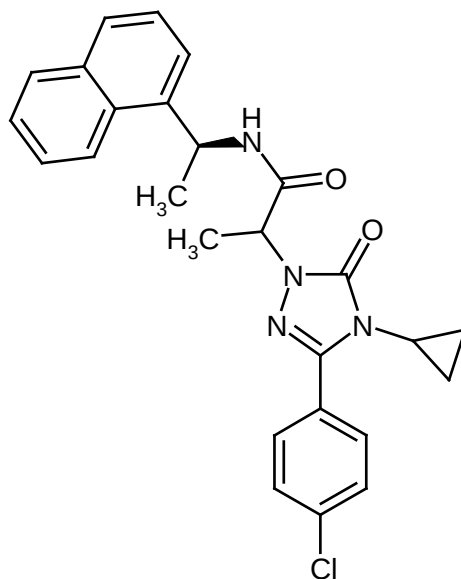
HPLC [procedimiento 2]: $T_r = 4,84$ min

HPLC quiral [procedimiento 15]: $T_r = 2,49$ min

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 0,52$ (m, 2H), 0,87 (m, 2H), 1,50 (d, 3H), 1,53 (d, 3H), 3,13 (tt, 1H), 4,80 (c, 1H), 5,68 (dc, 1H), 7,43 (t, 1H), 7,48-7,61 (m, 5H), 7,74 (d, 2H), 7,82 (d, 1H), 7,93 (m, 1H), 8,05 (m, 1H), 8,54 (d, 1H).

15 **Ejemplo 187**

Amida del ácido 2-[3-(4-clorofenil)-4-ciclopropil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]-*N*-[(1*S*)-1-(1-naftil)etil]propiónico (*diastereoisómero B*)



Se disponen 100,0 mg (0,325 mmol) de ácido 2-[3-(4-clorofenil)-4-ciclopropil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]propiónico del ejemplo 105A en 2 ml de DMF y se añaden 61,2 mg (0,357 mmol) de (1*S*)-1-(1-naftil)etanamina,

- 52,7 mg (0,390 mmol) de HOBt, así como 81,0 mg (0,422 mmol) de clorhidrato de EDC. Después de agitar la mezcla durante una noche a temperatura ambiente, se reparte entre diclorometano y agua, se separa la fase orgánica, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra. Se purifica el residuo mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente: en primer lugar diclorometano, después diclorometano/metanol 100:1) y después se separa adicionalmente mediante HPLC preparativa en fase quiral [procedimiento 15]. Se obtienen así 51 mg (34 % d.t.) del compuesto objetivo diastereoisoméricamente puro (véase también el ejemplo 186).

EM [ESIpos]: $m/z = 461 (M+H)^+$

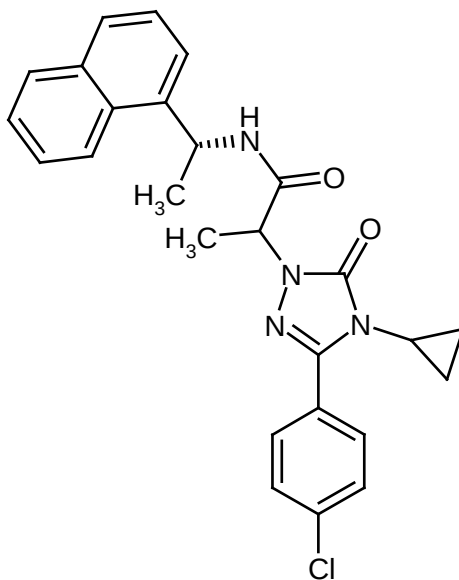
HPLC [procedimiento 2]: $T_r = 4,84$ min

HPLC quiral [procedimiento 15]: $T_r = 5,03$ min

- 10 RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 0,57$ (m, 2H), 0,89 (m, 2H), 1,51 (d a, 6H), 3,16 (tt, 1H), 4,78 (c, 1H), 5,67 (dc, 1H), 7,46-7,61 (m, 6H), 7,78 (d, 2H), 7,83 (d, 1H), 7,94 (d a, 1H), 8,06 (d. a, 1H), 8,60 (d, 1H).

Ejemplo 188

Amida del ácido 2-[3-(4-clorofenil)-4-ciclopropil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]-N-[(1R)-1-(1-naftil)etil]propiónico (diastereómero A)



- 15 Se disponen 100,0 mg (0,325 mmol) de ácido 2-[3-(4-clorofenil)-4-ciclopropil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]propiónico del ejemplo 105A en 2 ml de DMF y se añaden 61,2 mg (0,357 mmol) de (1R)-1-(1-naftil)etanamina, 52,7 mg (0,390 mmol) de HOBt, así como 81,0 mg (0,422 mmol) de clorhidrato de EDC. Después de agitar la mezcla durante una noche a temperatura ambiente, se reparte entre diclorometano y agua, se separa la fase orgánica, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra. Se purifica el residuo mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente: en primer lugar diclorometano, después diclorometano/metanol 100:1) y después se separa adicionalmente mediante HPLC preparativa en fase quiral [procedimiento 16]. Se obtienen así 44 mg (29 % d.t.) del compuesto objetivo diastereoisoméricamente puro (véase también el ejemplo 189).

EM [ESIpos]: $m/z = 461 (M+H)^+$

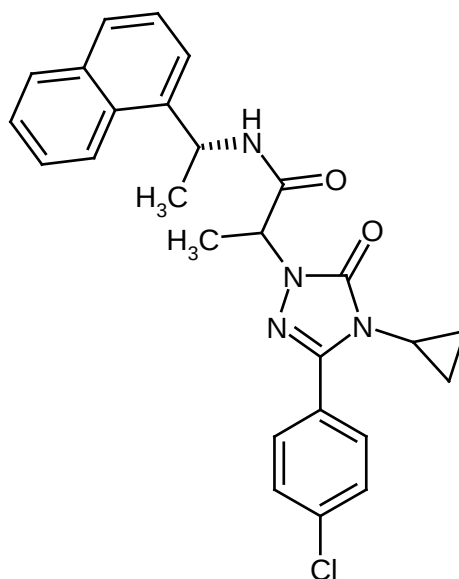
- 25 HPLC [procedimiento 2]: $T_r = 4,84$ min

HPLC quiral [procedimiento 16]: $T_r = 2,43$ min

RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 0,52$ (m, 2H), 0,87 (m, 2H), 1,50 (d, 3H), 1,53 (d, 3H), 3,13 (tt, 1H), 4,80 (c, 1H), 5,68 (dc, 1H), 7,43 (t, 1H), 7,47-7,61 (m, 5H), 7,74 (d, 2H), 7,82 (d, 1H), 7,93 (m, 1H), 8,05 (m, 1H), 8,53 (d, 1H).

Ejemplo 189

- 30 Amida del ácido 2-[3-(4-clorofenil)-4-ciclopropil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]-N-[(1R)-1-(1-naftil)etil]propiónico (diastereómero B)



Se disponen 100,0 mg (0,325 mmol) de ácido 2-[3-(4-clorofenil)-4-ciclopropil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]propiónico del ejemplo 105A en 2 ml de DMF y se añaden 61,2 mg (0,357 mmol) de (1*R*)-1-(1-naftil)etanamina, 52,7 mg (0,390 mmol) de HOBt, así como 81,0 mg (0,422 mmol) de clorhidrato de EDC. Después de agitar la mezcla durante una noche a temperatura ambiente, se reparte entre diclorometano y agua, se separa la fase orgánica, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra. Se purifica el residuo mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente: en primer lugar diclorometano, después diclorometano/metanol 100:1), y después se separa adicionalmente mediante HPLC preparativa en fase quiral [procedimiento 16]. Se obtienen así 58 mg (39 % d.t.) del compuesto objetivo diastereoisoméricamente puro (véase también el ejemplo 188).

EM [ESIpos]: $m/z = 461 (M+H)^+$

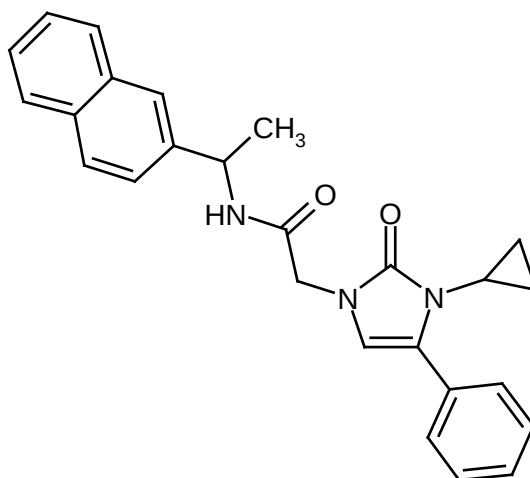
HPLC [procedimiento 2]: $T_r = 4,84$ min

HPLC quiral [procedimiento 16]: $T_r = 6,14$ min

RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 0,57$ (m, 2H), 0,89 (m, 2H), 1,51 (d a, 6H), 3,16 (tt, 1H), 4,77 (c, 1H), 5,67 (dc, 1H), 7,46-7,61 (m, 6H), 7,78 (d, 2H), 7,83 (d a, 1H), 7,94 (d. a, 1H), 8,06 (d a, 1H), 8,60 (d, 1H).

Ejemplo 190

Amida del ácido *rac*-2-(3-ciclopropil-2-oxo-4-fenil-2,3-dihidro-1*H*-imidazol-1-il)-*N*-[1-(2-naftil)etil]acético



Se disuelven 40 mg (0,155 mmol) de ácido (3-ciclopropil-2-oxo-4-fenil-2,3-dihidro-1*H*-imidazol-1-il)acético del ejemplo 128A, 29,2 mg (0,17 mmol) de 1-(2-naftil)etilamina, 38,6 mg (0,20 mmol) de clorhidrato de EDC, así como 25,1 mg (0,19 mmol) de HOBt en 1,5 ml de DMF seca, y se agita durante una noche a TA. Se purifica el producto bruto mediante HPLC preparativa [procedimiento 10, con adición de ácido clorhídrico 0,01 M en agua]. Se obtiene el compuesto objetivo con un rendimiento de 41 mg (63 % d.t.).

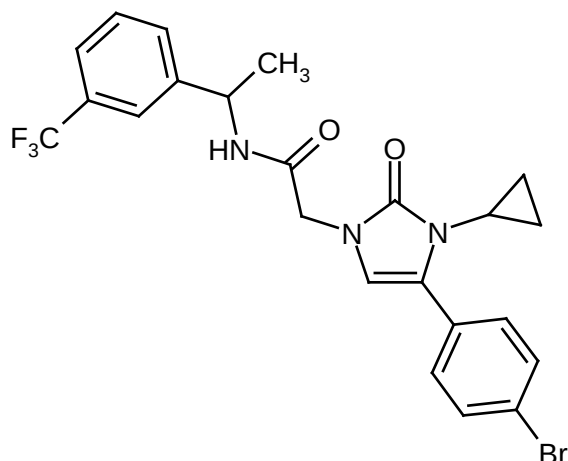
HPLC [procedimiento 2]: $T_r = 4,44$ min

EM [ESIpos]: $m/z = 412 (M+H)^+$

RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 0,46$ (m, 2H), 0,78 (m, 2H), 1,47 (d, 3H), 3,00 (m, 1H), 4,28 (s, 2H), 5,08 (m, 1H), 6,65 (s, 1H), 7,25-7,54 (m, 8H), 7,77-7,93 (m, 4H), 8,70 (d, 1H).

Ejemplo 191

- 5 Amida del ácido *rac*-2-[4-(4-bromofenil)-3-ciclopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-il]-N-[1-[3-(trifluorometil)fenil]etil]acético



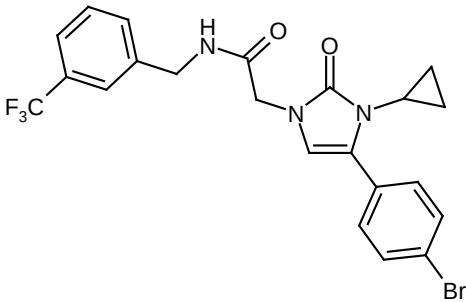
- 10 Se disponen 40,0 mg (0,119 mmol) de ácido 4-(4-bromofenil)-3-ciclopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-il]acético del ejemplo 129A, 24,7 mg (0,130 mmol) de 1-[3-(trifluorometil)fenil]etilamina y 19,2 mg (0,142 mmol) de HOBt en 1,5 ml de dimetilformamida, y se añaden 29,6 mg (0,154 mmol) de clorhidrato de EDC. Se agita durante una noche a temperatura ambiente, se agita después con 15 ml de agua, se aísla el precipitado formado y se purifica este producto bruto mediante HPLC preparativa [procedimiento 13]. Se obtienen así 23 mg (38 % d.t.) del compuesto objetivo.

CL/EM [procedimiento 7]: $T_r = 2,43$ min

- 15 RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 0,39 - 0,53$ (m, 2H), 0,73 - 0,88 (m, 2H), 1,39 (d, 3H), 3,00 (dddd, 1H), 4,25 (centro de un sistema AB, 2H), 4,99 (dc, 1H), 6,72 (s, 1H), 7,44, 7,46 (parte AA' de un sistema AA'BB', 2H), 7,52 - 7,68 (m, 4H), 7,57, 7,59 (parte BB' de un sistema AA'BB', 2H), 8,71 (d, 1H).

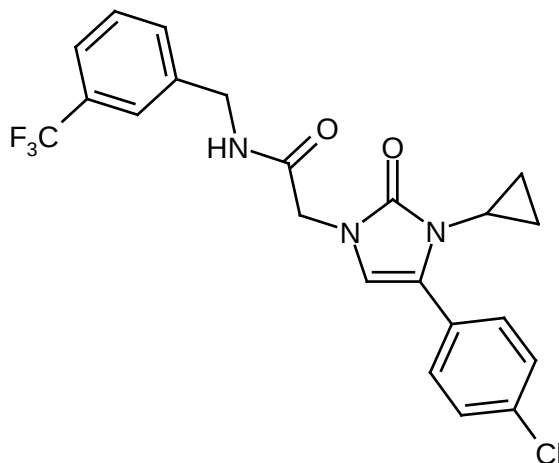
Se obtienen análogamente:

Nº ejemplo	Estructura	T_r de CL/EM [procedimiento]	RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6)
192		$T_r = 2,42$ min [7]	$\delta = 0,42 - 0,50$ (m, 2H), 0,77 - 0,84 (m, 2H), 1,47 (d, 3H), 3,00 (dddd, 1H), 4,27 (s, 2H), 5,07 (dc, 1H), 6,73 (s, 1H), 7,42 - 7,60 (m, 7H), 7,81 (s a, 1H), 7,83 - 7,91 (m, 3H), 8,70 (d, 1H).

Nº ejemplo	Estructura	T _r de CL/EM [procedimiento]	RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆)
193		T _r = 2,34 min [7]	δ = 0,45 – 0,52 (m, 2H), 0,78 – 0,85 (m, 2H), 3,02 (dddd, 1H), 4,27 (s, 2H), 4,39 (d, 2H), 6,78 (s, 1H), 7,46, 7,48 (parte AA' de un sistema AA'BB', 2H), 7,54 – 7,64 (m, 4H), 7,58, 7,60 (parte BB' de un sistema AA'BB', 2H), 8,66 (t, 1H).

Ejemplo 194

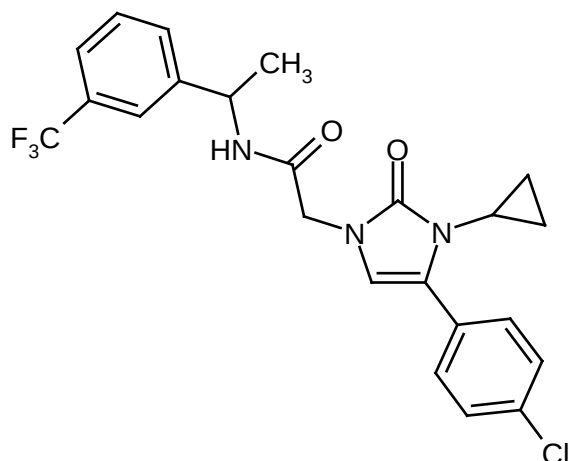
Amida del ácido 2-[4-(4-clorofenil)-3-ciclopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-il]-N-[3-(trifluorometil)fenimetil]acético



- 5 Se disponen 50,0 mg (0,171 mmol) de ácido 4-(4-clorofenil)-3-ciclopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-il]acético del ejemplo 130A, 32,9 mg (0,188 mmol) de 3-trifluorometilbencilamina y 27,7 mg (0,205 mmol) de HOBt en 1,5 ml de dimetilformamida y se añaden 42,6 mg (0,222 mmol) de clorhidrato de EDC. Se agita durante una noche a temperatura ambiente, se agita después con 19 ml de agua y se obtiene el precipitado formado mediante filtración. Se lava el producto bruto con agua y se seca al vacío. Se obtienen así 65 mg (85 % d.t.) del compuesto objetivo.
- 10 CL/EM [procedimiento 4]: T_r = 2,59 min
- RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 0,42 – 0,55 (m, 2H), 0,73 – 0,88 (m, 2H), 3,02 (dddd, 1H), 4,27 (s, 2H), 4,39 (d, 2H), 6,76 (s, 1H), 7,43 – 7,66 (m, 8H), 8,66 (t, 1H).

Ejemplo 195

- 15 Amida del ácido *rac*-2-[4-(4-clorofenil)-3-ciclopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-il]-N-[3-(trifluorometil)fenil]etil]acético



Se disponen 50,0 mg (0,171 mmol) de ácido 4-(4-clorofenil)-3-ciclopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-imidazol-1-il]acético del ejemplo 130A, 35,5 mg (0,188 mmol) de 1-[3-(trifluorometil)fenil]etilamina y 27,7 mg (0,205 mmol) de HOBt en 1,5 ml de dimetilformamida y se añaden 42,6 mg (0,222 mmol) de clorhidrato de EDC. Se agita durante una noche a temperatura ambiente, se agita después con 19 ml de agua y se obtiene el precipitado formado mediante filtración. Se lava el producto bruto con agua, se seca al vacío y se purifica mediante HPLC preparativa [procedimiento 9]. Se obtienen así 14 mg (18 % d.t.) del compuesto objetivo.

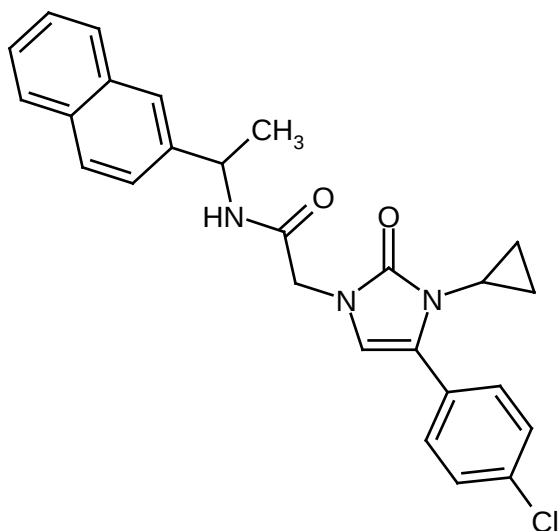
CL/EM [procedimiento 7]: $T_r = 2,38$ min

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 0,39 - 0,53$ (m, 2H), $0,73 - 0,87$ (m, 2H), $1,39$ (d, 3H), $3,00$ (dddd, 1H), $4,25$ (centro de un sistema AB, 2H), $4,50$ (dc, 1H), $6,72$ (s, 1H), $7,44, 7,46$ (parte AA' de un sistema AA'BB', 2H), $7,51, 7,53$ (parte BB' de un sistema AA'BB', 2H), $7,54 - 7,69$ (m, 4H), $8,71$ (d, 1H).

Se obtiene análogamente:

Ejemplo 196

Amida del ácido *rac*-2-[4-(4-clorofenil)-3-ciclopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-imidazol-1-il]-*N*-[1-(2-naftil)etil]acético

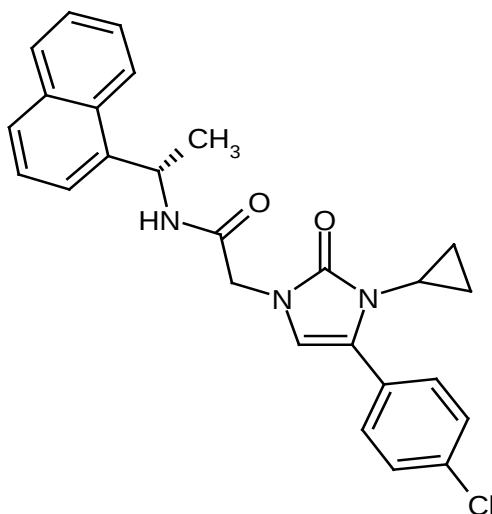


CL/EM [procedimiento 7]: $T_r = 2,38$ min

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 0,39 - 0,53$ (m, 2H), $0,73 - 0,88$ (m, 2H), $1,47$ (d, 3H), $3,01$ (dddd, 1H), $4,27$ (s, 2H), $5,07$ (dc, 1H), $6,72$ (s, 1H), $7,41 - 7,54$ (m, 7H), $7,81$ (s, 1H), $7,84 - 7,91$ (m, 3H), $8,70$ (d, 1H).

Ejemplo 197

Amida del ácido 2-[4-(4-clorofenil)-3-ciclopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-imidazol-1-il]-*N*-[(1*S*)-1-(1-naftil)etil]acético



Se disuelven 150 mg (0,512 mmol) de ácido [4-(4-clorofenil)-3-ciclopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-il]acético del ejemplo 130A, 96,5 mg (0,564 mmol) de (1R)-1-(1-naftil)etilamina, 128 mg (0,67 mmol) de clorhidrato de EDC y 83,1 mg (0,62 mmol) de HOBt en 2 ml de DMF seca, y se agita durante una noche a temperatura ambiente. Se purifica el producto bruto mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente: en primer lugar diclorometano, después diclorometano/metanol 100:1). Se obtiene el compuesto objetivo con un rendimiento de 172 mg (75 % d.t.).

HPLC [procedimiento 2]: $T_r = 4,78$ min

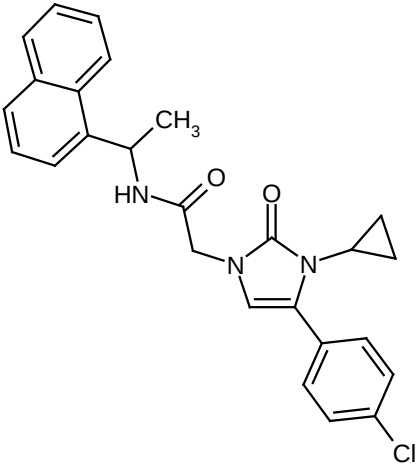
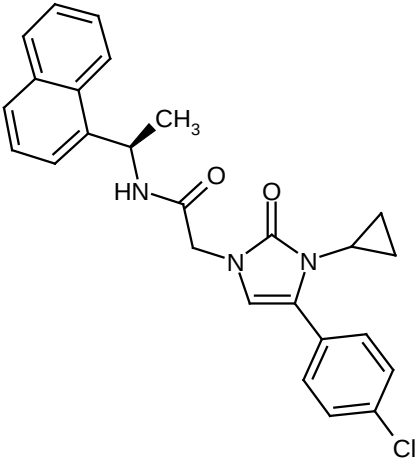
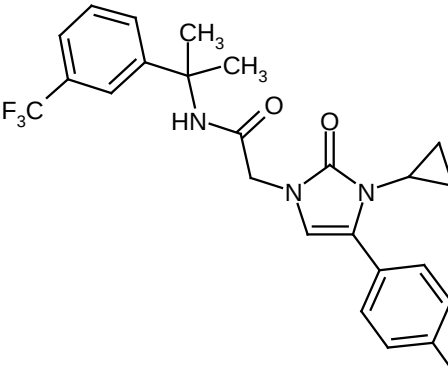
EM [ESIpos]: $m/z = 446$ (M+H)⁺

- 10 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 0,45$ (m, 2H), 0,79 (m, 2H), 1,51 (d, 3H), 3,00 (m, 1H), 4,25 (d, 2H), 5,70 (m, 1H), 6,70 (s, 1H), 7,40-7,61 (m, 8H), 7,84 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 8,76 (d, 1H).

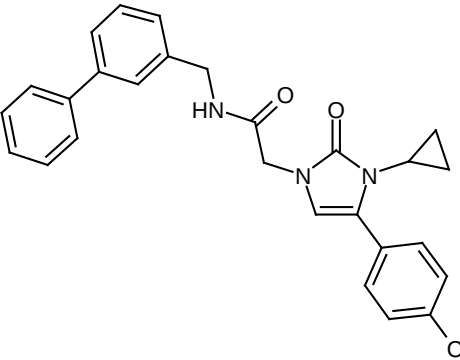
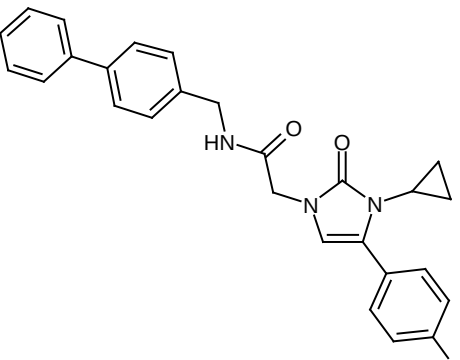
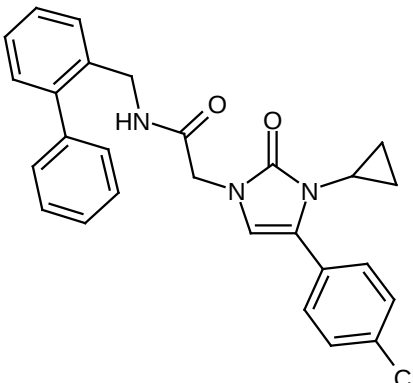
Se obtienen análogamente a los ejemplos 190 y 197:

Nº ejemplo	Estructura	T_r de CL/EM o HPLC, EM [procedimiento]	RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆)
198		EM [ESIpos]: $m/z = 430$ (M+H) ⁺ ; [ESIneg]: $m/z = 428$ (M-H) ⁻ $T_r = 4,44$ min [2]	$\delta = 0,46$ (m, 2H), 0,77 (m, 2H), 1,40 (d, 3H), 3,00 (m, 1H), 4,25 (s, 2H), 5,00 (m, 1H), 6,63 (s, 1H), 7,26-7,73 (m, 9H), 8,70 (d, 1H).
199		EM [ESIpos]: $m/z = 416$ (M+H) ⁺ ; [ESIneg]: $m/z = 414$ (M-H) ⁻ $T_r = 4,38$ min [2]	$\delta = 0,49$ (m, 2H), 0,78 (m, 2H), 3,02 (m, 1H), 4,28 (s, 2H), 4,40 (d, 2H), 6,69 (s, 1H), 7,26-7,65 (m, 9H), 8,66 (t, 1H).

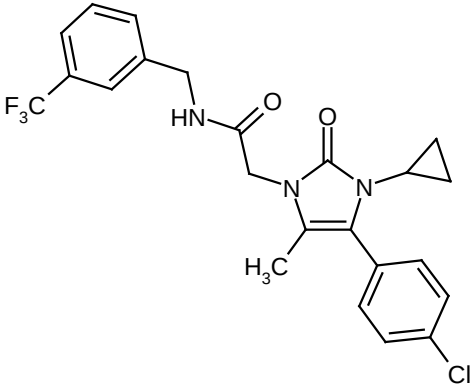
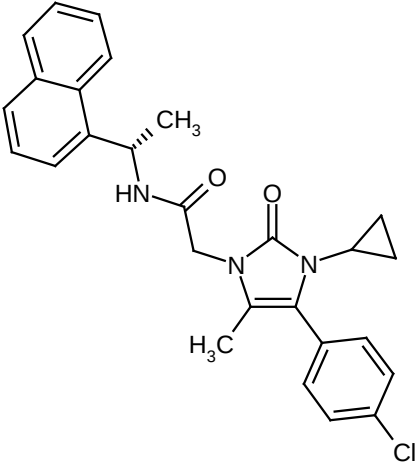
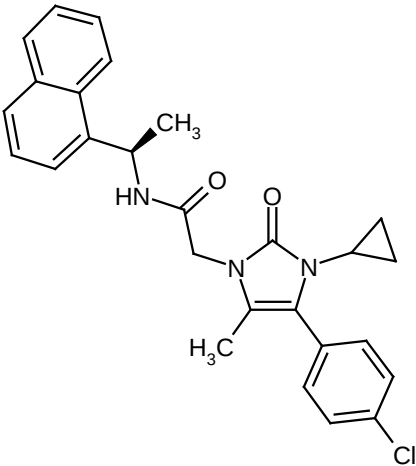
(continuación)

Nº ejemplo	Estructura	T _r de CL/EM o HPLC, EM [procedimiento]	RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆)
200		EM [ESIpos]: m/z = 446 (M+H) ⁺ ; [ESIneg]: m/z = 444 (M-H) ⁻ T _r = 4,78 min [2]	δ = 0,45 (m, 2H), 0,79 (m, 2H), 1,51 (d, 3H), 3,00 (m, 1H), 4,26 (d, 2H), 5,70 (m, 1H), 6,69 (s, 1H), 7,40-7,60 (m, 8H), 7,84 (d, 1H), 7,94 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 8,75 (d, 1H).
201		EM [ESIpos]: m/z = 446 (M+H) ⁺ ; [ESIneg]: m/z = 444 (M-H) ⁻ T _r = 4,77 min [2]	δ = 0,45 (m, 2H), 0,79 (m, 2H), 1,52 (d, 3H), 3,00 (m, 1H), 4,26 (d, 2H), 5,70 (m, 1H), 6,70 (s, 1H), 7,40-7,60 (m, 8H), 7,84 (d, 1H), 7,94 (d, 1H), 8,11 (d, 1H), 8,76 (d, 1H).
202		EM [ESIpos]: m/z = 478 (M+H) ⁺ ; [ESIneg]: m/z = 476 (M-H) ⁻ T _r = 4,88 min [2]	δ = 0,44 (m, 2H), 0,79 (m, 2H), 1,58 (s, 6H), 2,99 (m, 1H), 4,25 (s, 2H), 6,65 (s, 1H), 7,41-7,56 (m, 6H), 7,60 (s, 1H), 7,66 (d, 1H), 8,54 (s, 1H).

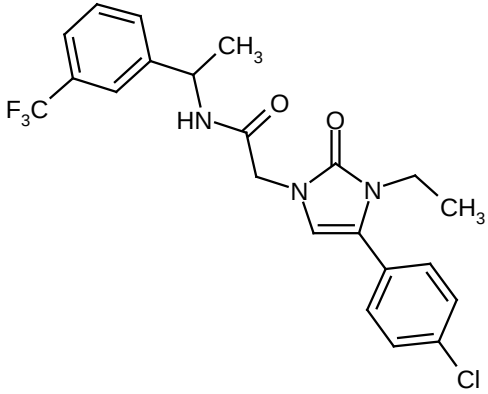
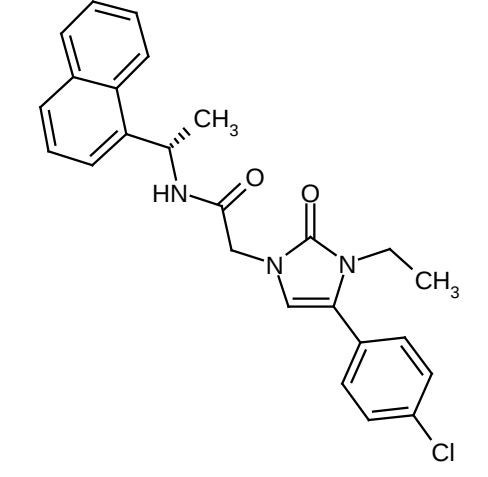
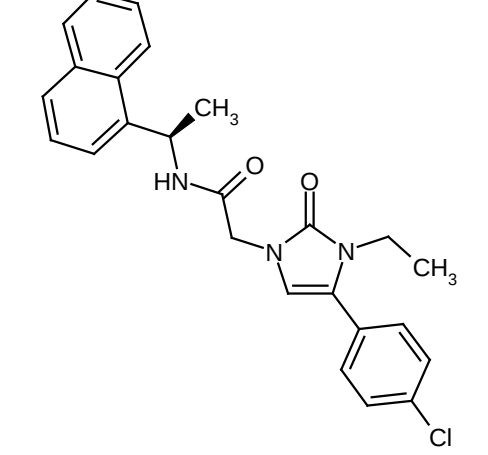
(continuación)

Nº ejemplo	Estructura	T _r de CL/EM o HPLC, EM [procedimiento]	RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆)
203		EM [CI]: m/z = 458 (M+H) ⁺ T _r = 4,84 min [2]	δ = 0,49 (m, 2H), 0,81 (m, 2H), 3,02 (m, 1H), 4,28 (s, 2H), 4,38 (d, 2H), 6,77 (s, 1H), 7,23-7,70 (m, 13H), 8,63 (t, 1H).
204		EM [CI]: m/z = 458 (M+H) ⁺ T _r = 4,84 min [2]	δ = 0,49 (m, 2H), 0,82 (m, 2H), 3,03 (m, 1H), 4,28 (s, 2H), 4,34 (d, 2H), 6,78 (s, 1H), 7,33-7,68 (m, 13H), 8,61 (t, 1H).
205		T _r = 2,44 min [7]	δ = 0,47 (m, 2H), 0,81 (m, 2H), 3,01 (m, 1H), 4,17-4,27 (m, 4H), 6,72 (s, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,31-7,57 (m, 12H), 8,50 (t, 1H).

(continuación)

Nº ejemplo	Estructura	T _r de CL/EM o HPLC, EM [procedimiento]	RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆)
206		EM [CI]: m/z = 464 (M+H) ⁺ T _r = 4,78 min [2]	δ = 0,41 (m, 2H), 0,67 (m, 2H), 1,94 (s, 3H), 2,87 (m, 1H), 4,32 (s, 2H), 4,40 (d, 2H), 7,39-7,65 (m, 8H), 8,72 (t, 1H).
207		EM [ESIpos]: m/z = 460 (M+H) ⁺ ; [ESIneg]: m/z = 458 (M-H) ⁻ T _r = 4,87 min [2]	δ = 0,37 (m, 2H), 0,66 (m, 2H), 1,52 (d, 3H), 1,91 (s, 3H), 2,86 (m, 1H), 4,29 (c, 2H), 5,71 (m, 1H), 7,37-7,60 (m, 8H), 7,84 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 8,09 (d, 1H), 8,78 (d, 1H).
208		EM [ESIpos]: m/z = 460 (M+H) ⁺ ; [ESIneg]: m/z = 458 (M-H) ⁻ T _r = 4,87 min [2]	δ = 0,37 (m, 2H), 0,66 (m, 2H), 1,52 (d, 3H), 1,90 (s, 3H), 2,86 (m, 1H), 4,29 (c, 2H), 5,71 (m, 1H), 7,37-7,60 (m, 8H), 7,84 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 8,09 (d, 1H), 8,78 (d, 1H).

(continuación)

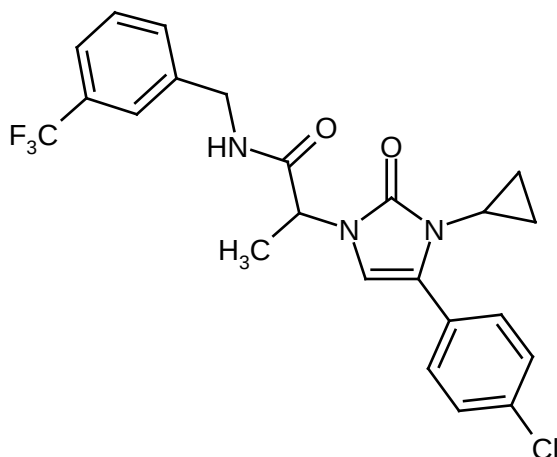
N° ejemplo	Estructura	T _r de CL/EM o HPLC, EM [procedimiento]	RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆)
209		EM [ESIpos]: m/z = 452 (M+H) ⁺ ; [ESIneg]: m/z = 450 (M-H) ⁻ T _r = 4,78 min [2]	δ = 1,00 (s, 3H), 1,40 (d, 3H), 3,68 (c, 2H), 4,29 (s, 2H), 5,00 (m, 1H), 6,68 (s, 1H), 7,37-7,70 (m, 8H), 8,72 (d, 1H).
210		EM [ESIpos]: m/z = 434 (M+H) ⁺ ; [ESIneg]: m/z = 432 (M-H) ⁻ T _r = 4,78 min [2]	δ = 1,00 (t, 3H), 1,52 (d, 3H), 3,67 (c, 2H), 4,30 (d, 2H), 5,71 (m, 1H), 6,67 (s, 1H), 7,37-7,60 (m, 8H), 7,84 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 8,78 (d, 1H).
211		EM [ESIpos]: m/z = 434 (M+H) ⁺ ; [ESIneg]: m/z = 432 (M-H) ⁻ T _r = 4,78 min [2]	δ = 1,00 (t, 3H), 1,52 (d, 3H), 3,67 (c, 2H), 4,30 (d, 2H), 5,71 (m, 1H), 6,67 (s, 1H), 7,36-7,61 (m, 8H), 7,84 (d, 1H), 7,94 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 8,78 (d, 1H).

(continuación)

Nº ejemplo	Estructura	T _r de CL/EM o HPLC, EM [procedimiento]	RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆)
212		EM [ESIpos]: m/z = 438 (M+H) ⁺ ; [ESIneg]: m/z = 436 (M-H) ⁻ T _r = 4,69 min [2]	δ = 1,02 (t, 3H), 3,69 (c, 2H), 4,32 (s, 2H), 4,40 (d, 2H), 6,74 (s, 1H), 7,39-7,66 (m, 8H), 8,69 (t, 1H).

Ejemplo 213Amida del ácido
(trifluorometil)fenilmetil]propiónico

2-[4-(4-clorofenil)-3-ciclopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-il]-N-[3-



5

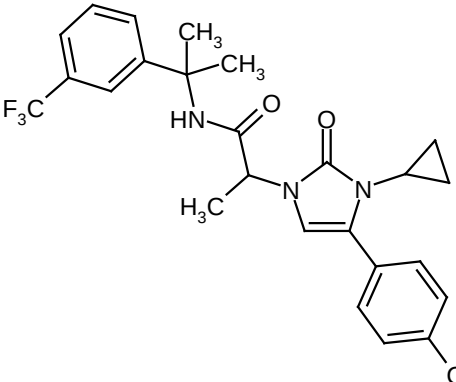
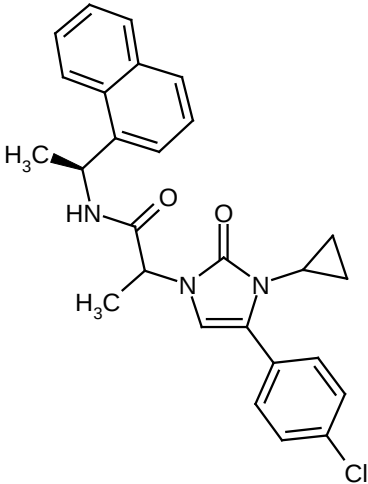
Se disuelven 50 mg (0,163 mmol) de ácido 2-(4-[4-clorofenil]-3-ciclopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-il)propiónico del ejemplo 131A, 31,4 mg (0,179 mmol) de 3-trifluorometilbencilamina, 40,6 mg (0,212 mmol) de clorhidrato de EDC, así como 26,4 mg (0,196 mmol) de HOBT en 1 ml de dimetilformamida seca, y se agita durante una noche a temperatura ambiente. Se reparte la preparación entre agua y diclorometano, se seca la fase orgánica separada sobre sulfato de sodio y se concentra. Se purifica el producto bruto restante mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (fase móvil: en primer lugar diclorometano, después diclorometano/metanol 100:1 → 50:1). Se obtienen así 42 mg (56 % d.t.) del compuesto objetivo.

EM [ESIpos]: m/z = 464 (M+H)⁺; [ESIneg]: m/z = 462 (M-H)⁻

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 0,42 – 0,54 (m, 2H), 0,75 – 0,87 (m, 2H), 1,47 (d, 3H), 3,02 (dddd, 1H), 4,37 (d, 2H), 4,74 (c, 1H), 6,91 (s, 1H), 7,44, 7,47 (parte AA' de un sistema AA'BB', 2H), 7,53 – 7,63 (m, 4H), 7,55, 7,57 (parte BB' de un sistema AA'BB', 2H), 8,75 (t, 1H).

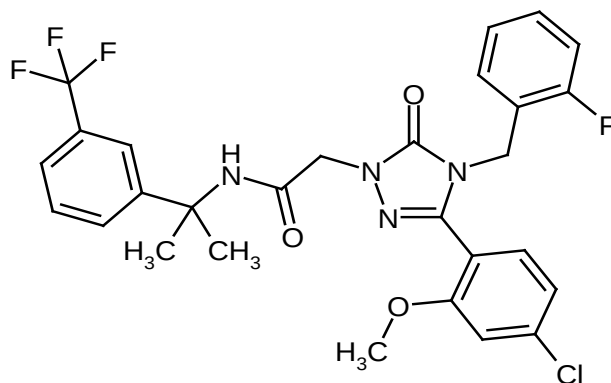
Se obtienen análogamente:

20

Nº ejemplo	Estructura	T _r de HPLC, EM [procedimiento]
214		EM [Clpos]: $m/z = 509$ $(M+NH_4)^+$, 492 $(M+H)^+$ $T_r = 5,06$ min [1]
215	 (mezcla diastereoisomérica 1:1)	EM [Clpos]: $m/z = 477$ $(M+NH_4)^+$, 460 $(M+H)^+$ $T_r = 4,95$ min [1]

Ejemplo 216

Amida del ácido 2-[3-(4-cloro-2-metoxifenil)-4-(2-fluorobencil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]-N-[1-metil-1-(3-trifluorometilfenil)etil]acético



5

Se disuelven en atmósfera de argón 70 mg (0,14 mmol) del bromuro del ejemplo 141A y 35,4 mg de ácido (2-metoxi-4-clorofenil)bórico (0,19 mmol) en 1,75 ml de DMF desgasificada y se añaden 204 µl de una disolución desgasificada de carbonato de sodio 2 M en agua (0,41 mmol). Se añaden aprox. 8 mg de tetraquis(trifenilfosfina)paladio (aprox. 7 µmol) y se calienta la mezcla durante 5 h a 90 °C. Después de enfriar se filtra, se lava el sólido con un poco de DMSO y se separa el filtrado conjunto mediante HPLC preparativa (procedimiento 20). Se obtienen 65 mg (83 % d.t.) del compuesto objetivo.

10

CL/EM [procedimiento 7]: $T_r = 2,63$ min; $m/z = 577$ (M+H)⁺

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1,60$ (s, 6H), 3,68 (s, 3H), 4,49 (s, 2H), 4,71 (s, 2H), 6,96-7,08 (m, 4H), 7,16 (d, 1H), 7,19-7,28 (m, 2H), 7,48-7,57 (m, 2H), 7,62 (s, 1H), 7,67 (d, 1H), 8,51 (s a, 1H).

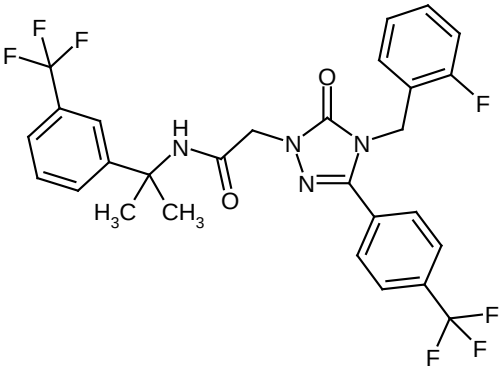
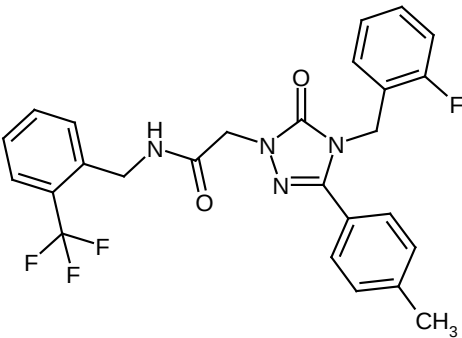
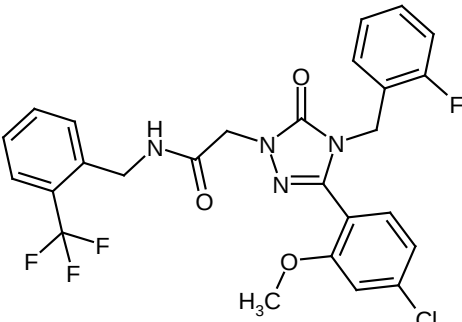
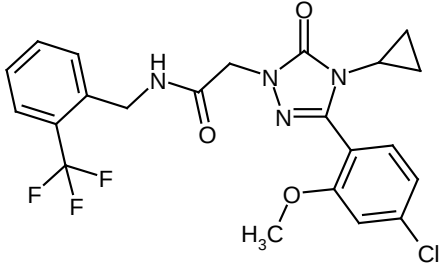
- 5 Según el mismo procedimiento, se preparan los siguientes ejemplos a partir de los correspondientes ácidos borónicos (todos comercialmente obtenibles) y los citados bromuros reactantes. En pocos casos, se usa en lugar del ácido borónico el correspondiente derivado 4,4,5,5-tetrametil-1,2,3-borolano (éster de ácido pinacolborónico cíclico).

Nº ejemplo	Estructura	Reactante; Rendimiento	CL/EM: T_r [procedimiento], m/z
217		141A; 87 %	$T_r = 2,81$ min [8] $m/z = 531$ (M+H) ⁺
218		141A; 71 %	$T_r = 2,90$ min [8] $m/z = 527$ (M+H) ⁺
219		141A; 70 %	$T_r = 2,58$ min [7] $m/z = 533$ (M+H) ⁺
220		141A; 78 %	$T_r = 2,53$ min [7] $m/z = 549$ (M+H) ⁺

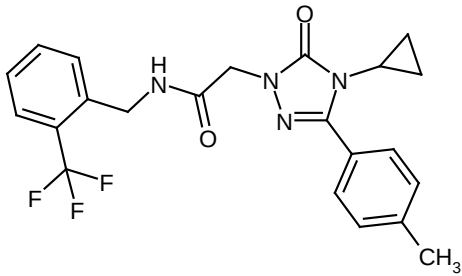
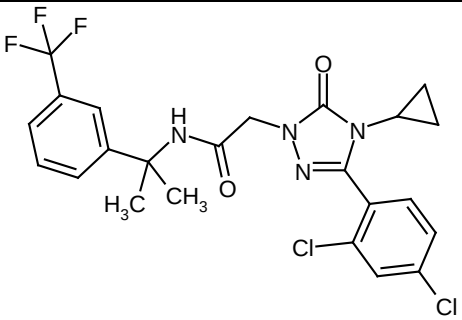
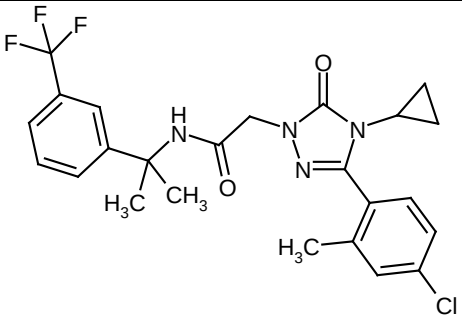
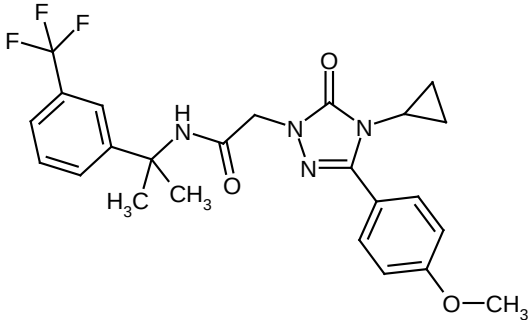
(continuación)

N° ejemplo	Estructura	Reactante; Rendimiento	CL/EM: T _r [procedimiento], m/z
221		141A; 63 %	T _r = 2,58 min [7] m/z = 549 (M+H) ⁺
222		141A; 77 %	T _r = 2,66 min [8] m/z = 519 (M+H) ⁺
223		141A; 27 %	T _r = 2,94 min [8] m/z = 565 (M+H) ⁺
224		141A; 63 %	T _r = 2,85 min [8] m/z = 527 (M+H) ⁺

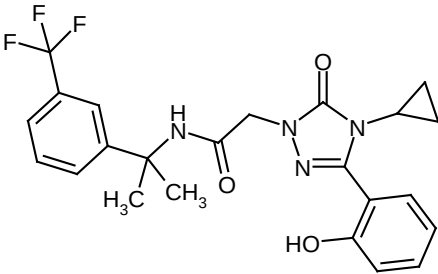
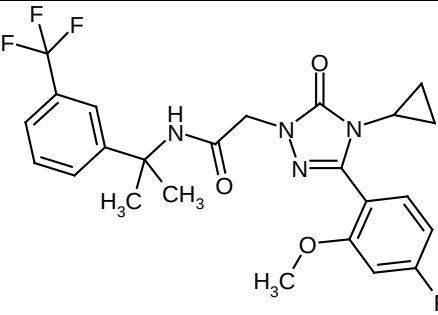
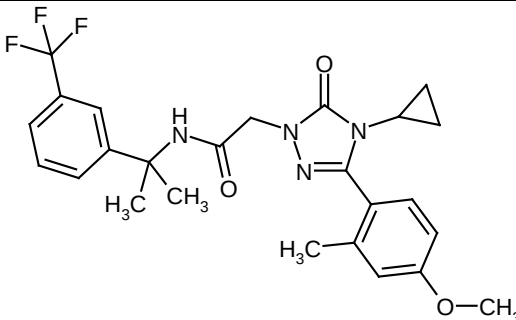
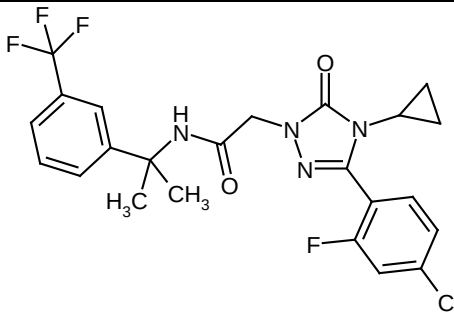
(continuación)

N° ejemplo	Estructura	Reactante; Rendimiento	CL/EM: T _r [procedimiento], m/z
225		141A; 82 %	T _r = 4,15 min [17] ₊ m/z = 581 (M+H) ⁺
226		142A; 68 %	T _r = 2,45 min [7] m/z = 499 (M+H) ⁺
227		142A; 68 %	T _r = 2,47 min [7] m/z = 549 (M+H) ⁺
228		145A; 98 %	T _r = 2,39 min [18] m/z = 481 (M+H) ⁺

(continuación)

N° ejemplo	Estructura	Reactante; Rendimiento	CL/EM: T _r [procedimiento], m/z
229		145A; 66 %	T _r = 2,21 min [7] m/z = 431 (M+H) ⁺
230		144A; 28 %	T _r = 2,63 min [18] m/z = 513 (M+H) ⁺
231		144A; 80 %	T _r = 3,89 min [17] m/z = 493 (M+H) ⁺
232		144A; 77 %	T _r = 2,26 min [7] m/z = 475 (M+H) ⁺

(continuación)

Nº ejemplo	Estructura	Reactante; Rendimiento	CL/EM: T _r [procedimiento], m/z
233		144A; 52 %	T _r = 2,15 min [7] m/z = 461 (M+H) ⁺
234		144A; 66 %	T _r = 2,42 min [18] m/z = 493 (M+H) ⁺
235		144A; 82 %	T _r = 2,56 min [8] m/z = 489 (M+H) ⁺
236		144A; 25 %	T _r = 2,56 min [18] m/z = 497 (M+H) ⁺

(continuación)

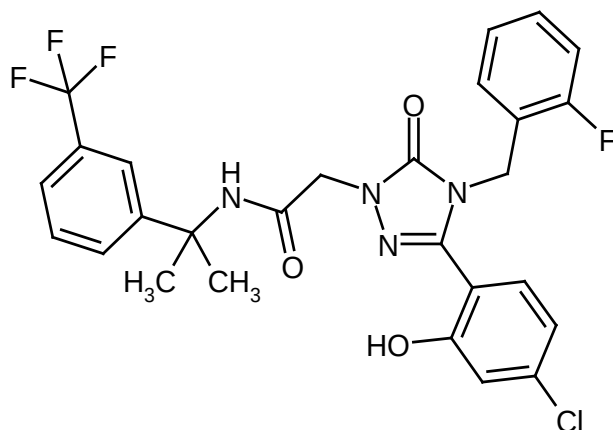
Nº ejemplo	Estructura	Reactante; Rendimiento	CL/EM: T _r [procedimiento], m/z
237		144A; 81 %	T _r = 3,70 min [8] m/z = 473 (M+H) ⁺
238		143A; 42 %	T _r = 2,32 min [7] m/z = 483 (M+H) ⁺
239		143A; 79 %	T _r = 2,17 min [7] m/z = 469 (M+H) ⁺
240		143A; 74 %	T _r = 3,85 min [17] m/z = 531 (M+H) ⁺

(continuación)

Nº ejemplo	Estructura	Reactante; Rendimiento	CL/EM: T _r [procedimiento], m/z
241		140A; 64 %	T _r = 2,68 min [8] m/z = 547 (M+H) ⁺
242		140A; 67 %	T _r = 3,93 min [17] m/z = 563 (M+H) ⁺
243		142A; 68 %	T _r = 2,61 min [8] m/z = 499 (M+H) ⁺

Ejemplo 244

5 Amida del ácido 2-[3-(4-cloro-2-hidroxifenil)-4-(2-fluorobencil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]-N-[1-metil-1-(3-trifluorometilfenil)etil]acético



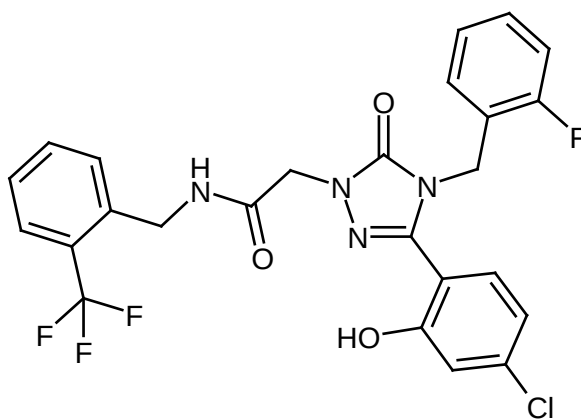
En atmósfera de argón a -20 °C a una disolución de 41 mg (71 μ mol) del compuesto del ejemplo 216 se añaden 355 μ l de una disolución de tribromuro de boro 1 M en diclorometano (355 μ mol). Se retira el baño de enfriamiento y se agita adicionalmente la mezcla de reacción durante una noche a TA. Se detiene la reacción mediante la adición de 750 μ l de metanol. Se eliminan los componentes volátiles en un evaporador rotatorio y se purifica el residuo mediante HPLC preparativa (procedimiento 20). Se obtienen 15 mg (38 % d.t.) del compuesto del título.

CL/EM [procedimiento 8]: $T_r = 2,72$ min; $m/z = 563$ (M+H)⁺

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1,60$ (s, 6H), 4,49 (s, 2H), 4,71 (s, 2H), 6,86 (dd, 1H), 6,96 (d, 1H), 6,96-7,07 (m, 4H), 7,23 (m, 1H), 7,49-7,56 (m, 2H), 7,52 (s, 1H), 7,58 (d, 1H), 8,52 (s, 1H), 10,89 (s a, 1H).

Ejemplo 245

Amida del ácido 2-[3-(4-cloro-2-hidroxifenil)-4-(2-fluorobencil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]-N-[(2-trifluorometilfenil)metil]acético



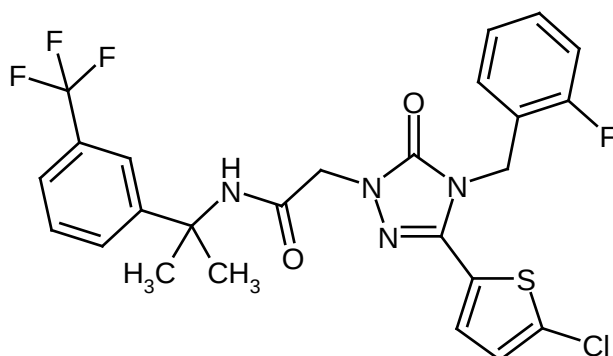
Se prepara el compuesto del título a partir del ejemplo 227 según el mismo procedimiento que se describe para el ejemplo 244.

CL/EM [procedimiento 7]: $T_r = 2,33$ min; $m/z = 535$ (M+H)⁺

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 4,50$ (d, 2H), 4,55 (s, 2H), 4,86 (s, 2H), 6,89 (dd, 1H), 6,98 (d, 1H), 7,02-7,10 (m, 3H), 7,12 (d, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,49 (t, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,65 (t, 1H), 7,72 (d, 1H), 8,54 (t, 1H), 10,90 (s a, 1H).

Ejemplo 246

Amida del ácido 2-[3-(5-clorotiofen-2-il)-4-(2-fluorobencil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]-N-[1-metil-1-(3-trifluorometilfenil)etil]acético



Se disponen el ácido carboxílico del ejemplo 154A (150 mg, 0,41 mmol) y 1-metil-1-(3-trifluorometilfenil)etilamina (ejemplo 1A, 91,2 mg, 0,45 mmol) en 4 ml de DMF y se añaden a TA 66,1 mg (0,49 mmol) de HOBt. Después de 10 min, se añaden 101,6 mg (0,53 mmol) de EDC y se agita la mezcla durante una noche a TA. Después, se añade agua y acetato de etilo. Se separan las fases, y se extrae la fase acuosa con acetato de etilo. Se lavan las fases orgánicas combinadas con agua, después con disolución sat. de sal común, se secan mediante filtración a través de un cartucho Extrelut y se liberan de los componentes volátiles en un evaporador rotatorio. Se purifica el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (cartucho Biotage 25M, eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 01:01). Se obtienen así 192 mg (85 % d.t.) del compuesto del título.

10 CL/EM [procedimiento 8]: $T_r = 2,92$ min; $m/z = 553$ ($M+H$)⁺

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1,72$ (s, 6H), 4,53 (s, 2H), 5,15 (s, 2H), 6,63 (s, 1H), 6,86 (d, 1H), 6,94 (d, 1H), 7,04-7,11 (m, 3H), 7,30 (m, 1H), 7,43 (t, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,59 (s, 1H).

De modo análogo, se obtienen los compuestos de la siguiente tabla. Las aminas utilizadas en este sentido son comercialmente obtenibles.

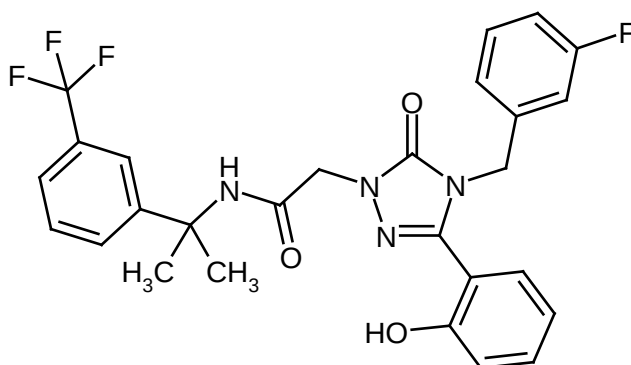
Nº ejemplo	Estructura	Reac- tante; Rendi- miento	CL/EM: T_r [procedi- miento], m/z o valor de F_r
247		154A; 86 %	$T_r = 2,86$ min [8] $m/z = 539$ ($M+H$) ⁺
248		154A; 87 %	$T_r = 3,00$ min [8] $m/z = 593$ ($M+H$) ⁺

(continuación)

Nº ejemplo	Estructura	Reac- tante; Rendi- miento	CL/EM: T _r [procedi- miento], m/z o valor de F _r
249		154A; 56 %	T _r = 2,67 min [7] m/z = 521 (M+H) ⁺
250		154A; 98 %	F _r = 0,17 (ciclohexano/AcOE t 01:01) EM [DCI]: m/z = 556 (M+NH ₄) ⁺
251		154A; 96 %	F _r = 0,18 (ciclohexano/AcOE t 01:01) EM [ESIpos]: m/z = 539 (M+H) ⁺
252		154A; 94 %	F _r = 0,09 (ciclohexano/AcOE t 01:01) EM [ESIpos]: m/z = 522 (M+H) ⁺

Ejemplo 253

5 Amida del ácido 2-[4-(3-fluorobencil)-3-(2-hidroxifenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]-N-[1-metil-1-(3-trifluorometilfenil)etil]acético



Se disponen el ácido carboxílico del ejemplo 150A (50 mg, 0,15 mmol) y HOBt (35,4 mg, 0,26 mmol) en 1 ml de DMF, y se añaden a TA 50,3 mg (0,26 mmol) de EDC. Después de 20 min, se añade 1-metil-1-(3-trifluorometilfenil)etilamina (ejemplo 1A, 44,4 mg, 0,22 mmol) y se agita la mezcla durante una noche a TA. Se separa después directamente la mezcla de reacción mediante HPLC preparativa (procedimiento 20). Se obtienen 24 mg (31 % d.t.) del compuesto del título.

CL/EM [procedimiento 17]: $T_r = 3,68$ min; $m/z = 529$ (M+H)⁺

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1,59$ (s, 6H), 4,48 (s, 2H), 4,78 (s, 2H), 6,72 (d, 1H), 6,76 (d, 1H), 6,82 (t, 1H), 6,94-7,03 (m, 2H), 7,08 (dd, 1H), 7,23 (dt, 1H), 7,33 (dt, 1H), 7,48-7,56 (m, 2H), 7,63 (s, 1H), 7,67 (d, 1H), 8,53 (s, 1H), 10,33 (s, 1H).

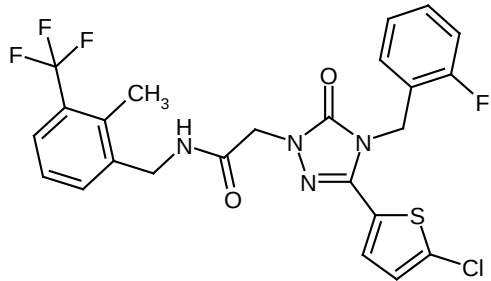
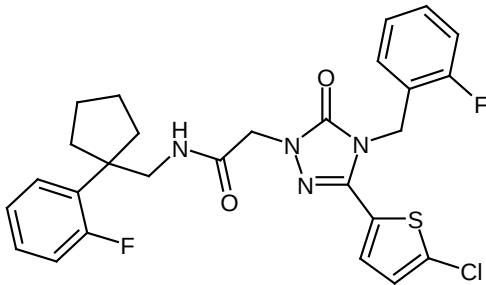
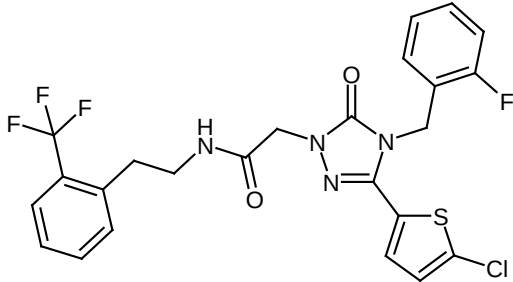
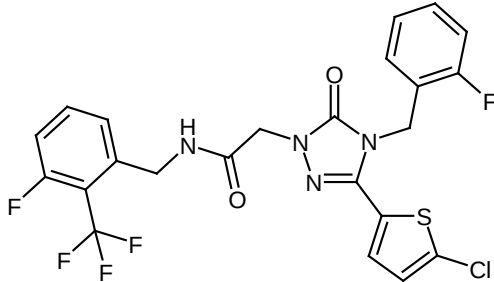
Alternativas de procesamiento:

Al final de la reacción, se puede añadir a la mezcla de reacción ácido clorhídrico 1 N (2-8 ml por mmol de ácido carboxílico utilizado) antes de separar después directamente la disolución mediante HPLC preparativa (procedimiento 20). Para cantidades mayores (>0,4 mmol de ácido carboxílico utilizado), se efectúa un procesamiento extractivo, como se describe en el ejemplo 246, antes de purificar el producto bruto mediante HPLC preparativa.

Análogamente al ejemplo 235, se preparan los compuestos de la siguiente tabla. A menos que se indique otra cosa, los reactantes amina están comercialmente disponibles. Si se usa el reactante amina como sal (clorhidrato o trifluoroacetato), se añade a la mezcla de reacción 1 eq de *N,N*-diisopropiletilamina.

Nº ejemplo	Estructura	Reactante(s); Rendimiento	CL/EM: T_r [procedimiento], m/z
254		154A + 170A; 39 %	$T_r = 2,66$ min [7] $m/z = 559$ (M+H) ⁺

(continuación)

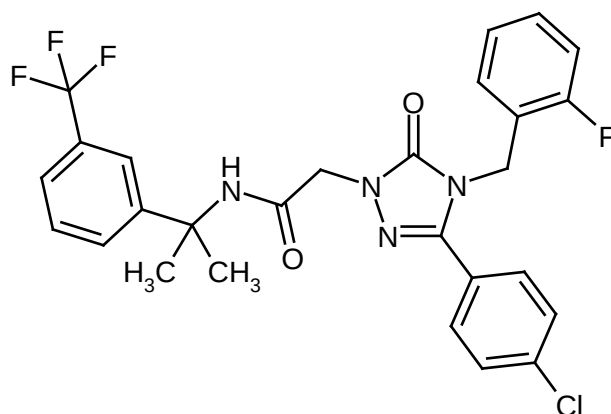
N° ejemplo	Estructura	Reactante(s); Rendimiento	CL/EM: T _r [procedimiento], m/z
255		154A + 171A; 75 %	T _r = 2,65 min [7] m/z = 539 (M+H) ⁺
256		154A; 96 %	T _r = 2,80 min [7] m/z = 543 (M+H) ⁺
257		154A; 91 %	T _r = 2,60 min [7] m/z = 539 (M+H) ⁺
258		154A + 160A; 98 %	T _r = 2,56 min [7] m/z = 534 (M+H) ⁺

(continuación)

Nº ejemplo	Estructura	Reactante(s); Rendimiento	CL/EM: T _r [procedimiento], m/z
259		150A; 66 %	T _r = 3,31 min [19] m/z = 501 (M+H) ⁺
260		150A; 61 %	T _r = 3,37 min [19] m/z = 515 (M+H) ⁺
261		148A; 81 %	T _r = 3,76 min [19] m/z = 563 (M+H) ⁺
262		148A + 1A; 83 %	T _r = 4,06 min [17] m/z = 577 (M+H) ⁺

Ejemplo 263

5 Amida del ácido 2-[3-(4-clorofenil)-4-(2-fluorobencil)-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]-*N*-[1-metil-1-(3-trifluorometilfenil)etil]acético



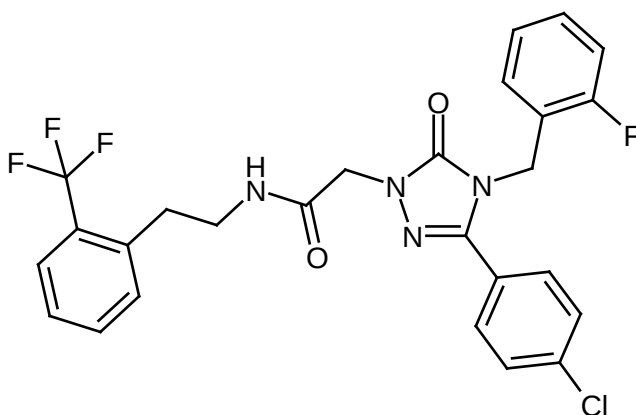
Se agitan 100 mg (0,36 mmol) del compuesto del ejemplo 133A, 108,6 mg (0,36 mmol) del compuesto del ejemplo 40A y 98,8 mg (0,72 mmol) de carbonato de potasio en 2,7 ml de acetonitrilo durante una noche a la temperatura de reflujo. Después de enfriar, se diluye la mezcla con agua y se extrae tres veces con acetato de etilo. Se secan las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio y se eliminan los componentes volátiles en un evaporador rotatorio. Se seca el residuo a alto vacío. Se obtienen 192 mg (98 % d.t.) del compuesto del título.

CL/EM [procedimiento 7]: $T_r = 2,70$ min; $m/z = 547$ (M+H)⁺

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1,60$ (s, 6H), 4,52 (s, 2H), 5,00 (s, 2H), 6,98-7,6 (m, 3H), 7,25-7,32 (m, 1H), 7,48-7,56 (m, 6H), 7,62 (s, 1H), 7,67 (d, 1H), 8,58 (s, 1H).

Ejemplo 264

Amida del ácido 2-[3-(4-clorofenil)-4-(2-fluorobencil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]-N-[2-(2-trifluorometilfenil)etil]acético

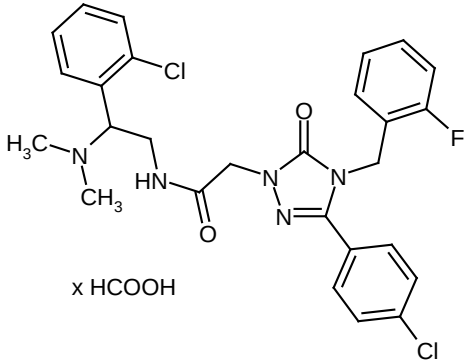
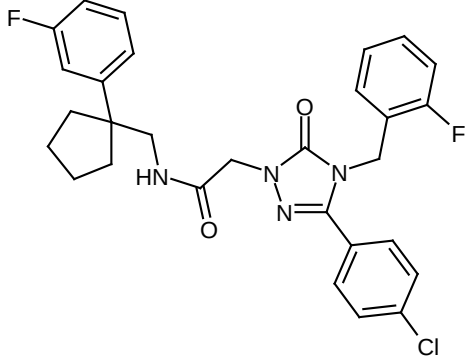
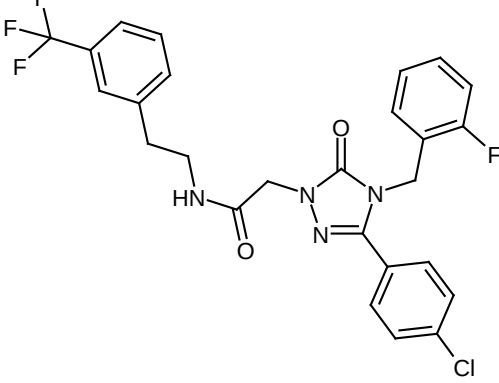


Se disponen el ácido carboxílico del ejemplo 156A (60 mg, 0,14 mmol) y HOBt (27,0 mg, 0,20 mmol) en 0,86 ml de DMF, y se añaden a TA 38,2 mg (0,20 mmol) de EDC. Después de 20 min, se añaden 27 mg de 2-(2-trifluorometilfenil)etilamina (0,14 mmol) y se agita la mezcla durante una noche a TA. Se separa la mezcla después directamente mediante HPLC preparativa (procedimiento 20). Se obtienen 69 mg (91 % d.t.) del compuesto del título.

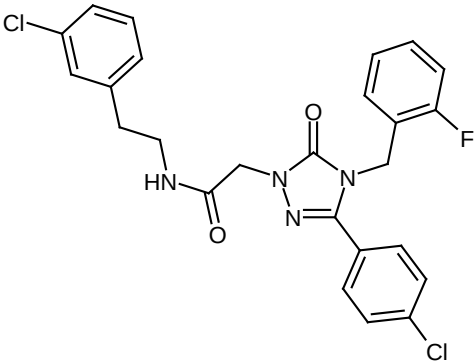
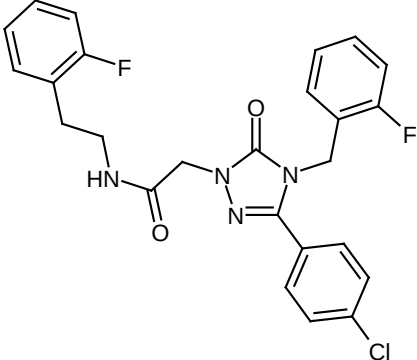
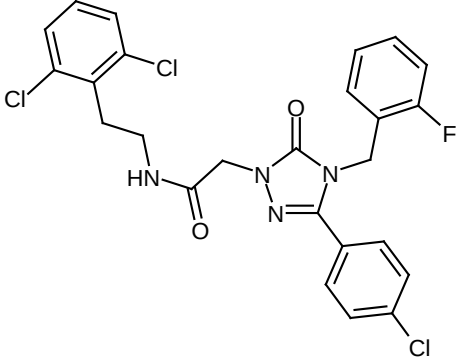
CL/EM [procedimiento 7]: $T_r = 2,57$ min; $m/z = 533$ (M+H)⁺

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 2,92$ (t, 2H), 3,35 (c, 2H), 4,44 (s, 2H), 5,03 (s, 2H), 7,06-7,19 (m, 3H), 7,28-7,35 (m, 1H), 7,43 (t, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,60 (t, 1H), 7,68 (d, 1H), 8,32 (t, 1H).

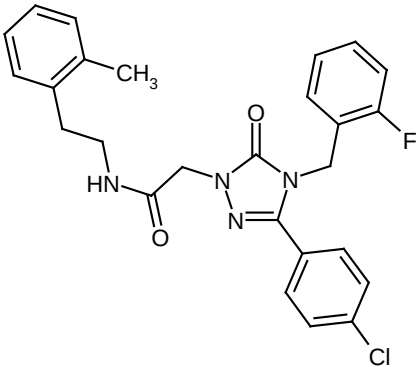
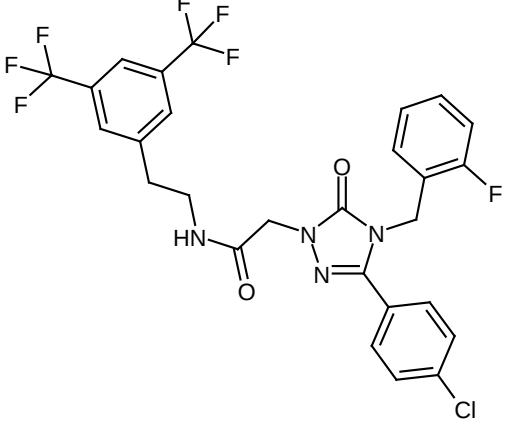
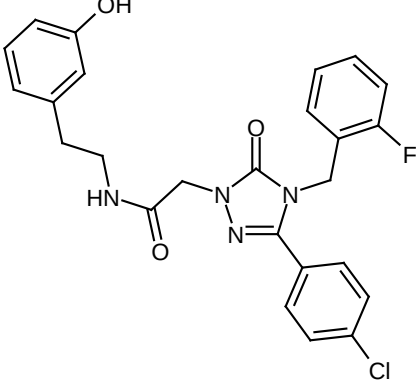
Se preparan de modo análogo los compuestos de la siguiente tabla. A menos que se indique otra cosa, los reactantes amina están comercialmente disponibles. Si se utiliza el reactante amina en forma de sal (clorhidrato o trifluoroacetato), se añade a la mezcla de reacción 1 eq. de *N,N*-diisopropiletilamina.

N° ejemplo	Estructura	Reac- tante(s); Rendi- miento	CL/EM: T _r [procedi- miento], m/z
265	 x HCOOH	156A; 60 %	T _r = 1,63 min [8] m/z = 542 (M+H) ⁺
266		156A; 85 %	T _r = 2,93 min [8] m/z = 537 (M+H) ⁺
267		156A; 79 %	T _r = 3,79 min [17] m/z = 533 (M+H) ⁺

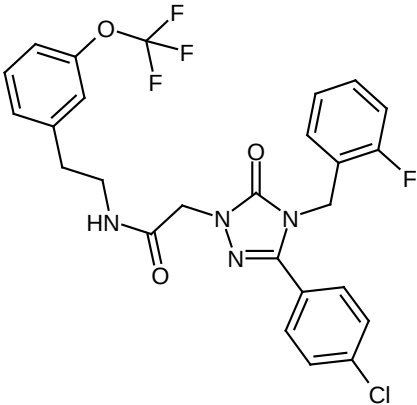
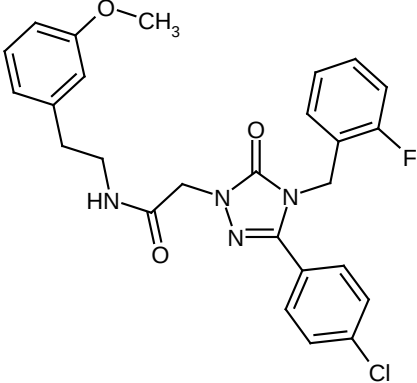
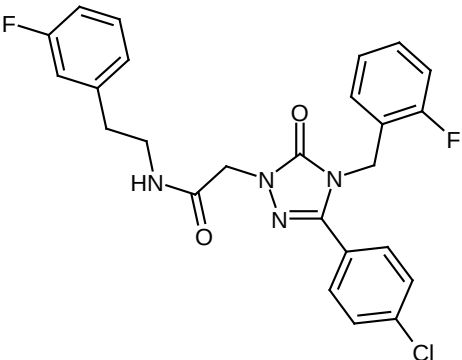
(continuación)

N° ejemplo	Estructura	Reac- tante(s); Rendi- miento	CL/EM: T _r [procedi- miento], m/z
268		156A; 81 %	T _r = 3,90 min [17] ₊ m/z = 499 (M+H) ⁺
269		156A; 80 %	T _r = 3,76 min [17] ₊ m/z = 483 (M+H) ⁺
270		156A; 66 %	T _r = 3,98 min [17] ₊ m/z = 533 (M+H) ⁺

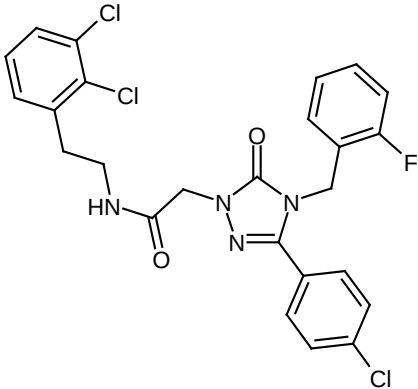
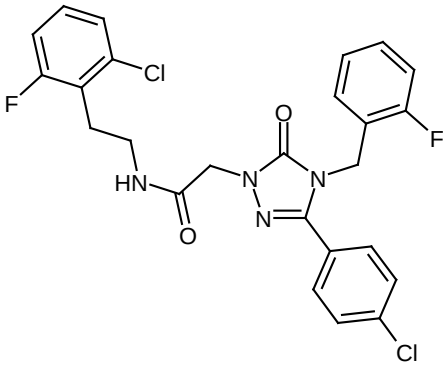
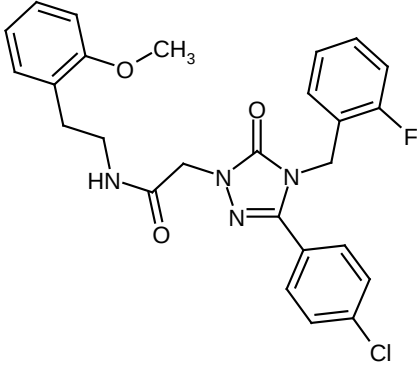
(continuación)

N° ejemplo	Estructura	Reac- tante(s); Rendi- miento	CL/EM: T _r [procedi- miento], m/z
271		156A; 79 %	T _r = 3,68 min [17] ₊ m/z = 479 (M+H) ⁺
272		156A; 90 %	T _r = 4,02 min [17] ₊ m/z = 601 (M+H) ⁺
273		156A; 97 %	T _r = 2,34 min [8] ₊ m/z = 481 (M+H) ⁺

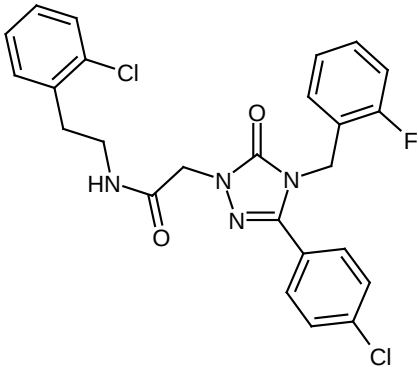
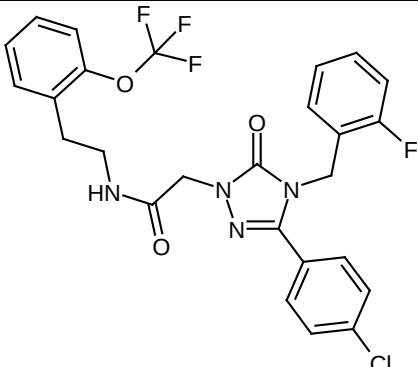
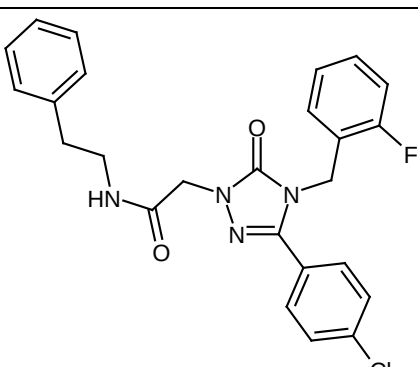
(continuación)

N° ejemplo	Estructura	Reac- tante(s); Rendi- miento	CL/EM: T _r [procedi- miento], m/z
274		156A; 72 %	T _r = 2,81 min [8] m/z = 549 (M+H) ⁺
275		156A; 93 %	T _r = 3,56 min [19] m/z = 495 (M+H) ⁺
276		156A; 83 %	T _r = 3,60 min [19] m/z = 483 (M+H) ⁺

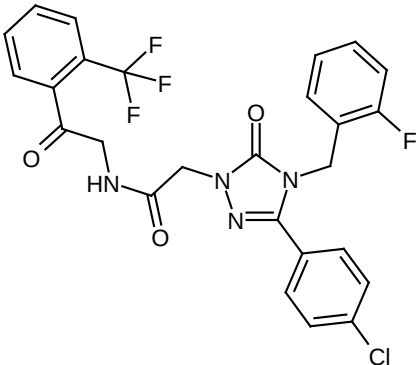
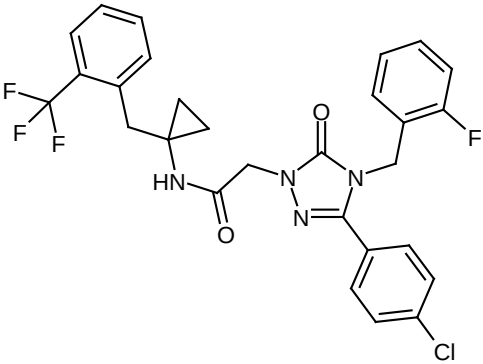
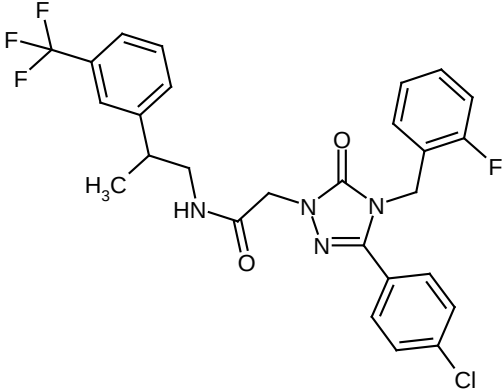
(continuación)

Nº ejemplo	Estructura	Reactante(s); Rendimiento	CL/EM: T _r [procedimiento], m/z
277		156A; 93 %	T _r = 4,04 min [17] _L m/z = 533 (M+H) ⁺
278		156A; 100 %	T _r = 3,70 min [19] _L m/z = 517 (M+H) ⁺
279		156A; 97 %	T _r = 3,81 min [17] _L m/z = 495 (M+H) ⁺

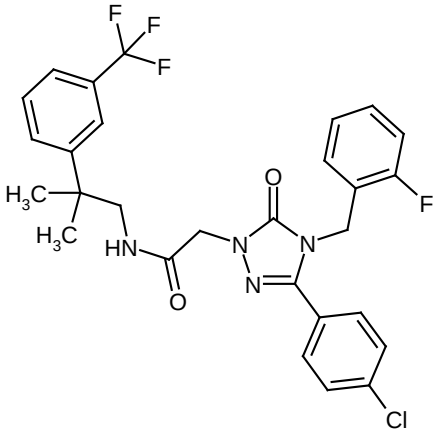
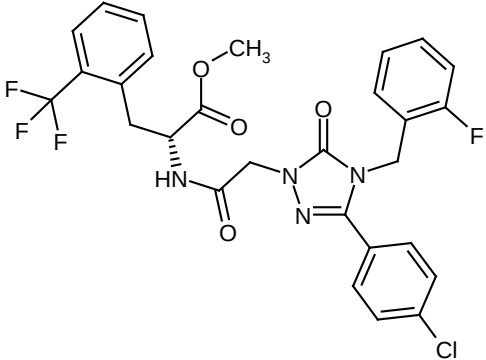
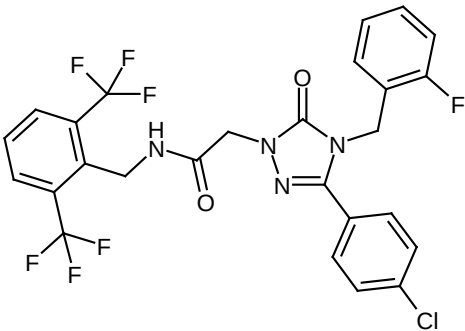
(continuación)

N° ejemplo	Estructura	Reac- tante(s); Rendi- miento	CL/EM: T _r [procedi- miento], m/z
280		156A; 94 %	T _r = 2,77 min [8] m/z = 499 (M+H) ⁺
281		156A; 100 %	T _r = 2,86 min [17] m/z = 549 (M+H) ⁺
282		156A; 92 %	T _r = 3,76 min [17] m/z = 465 (M+H) ⁺

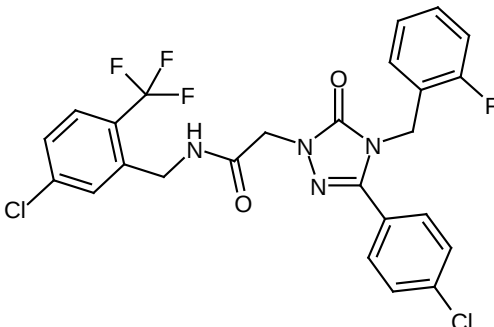
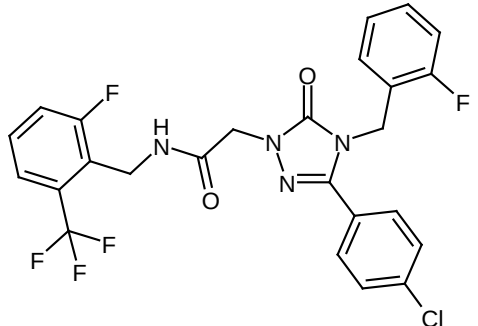
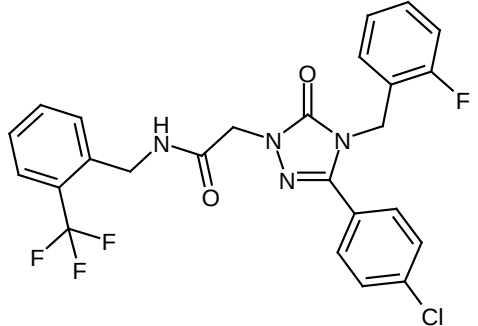
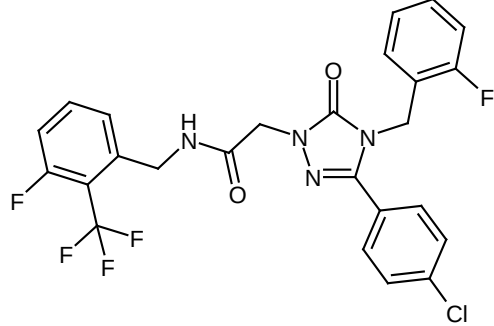
(continuación)

N° ejemplo	Estructura	Reac- tante(s); Rendi- miento	CL/EM: T _r [procedi- miento], m/z
283		156A + 169A; 66 %	T _r = 2,67 min [8] m/z = 547 (M+H) ⁺
284		156A + 162A; 78 %	T _r = 2,86 min [8] m/z = 559 (M+H) ⁺
285		156A + 168A; 70 %	T _r = 2,91 min [8] m/z = 547 (M+H) ⁺

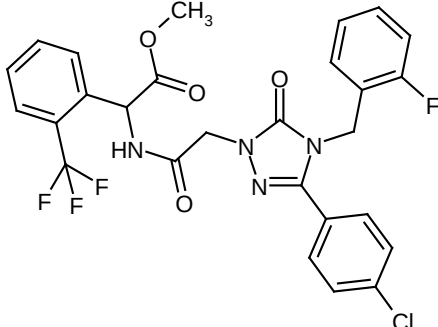
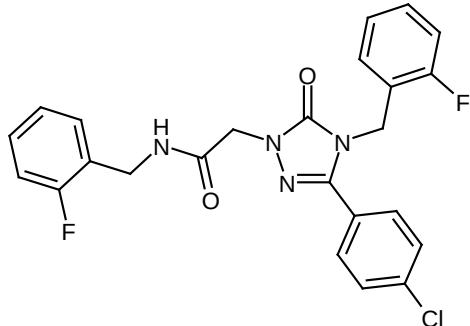
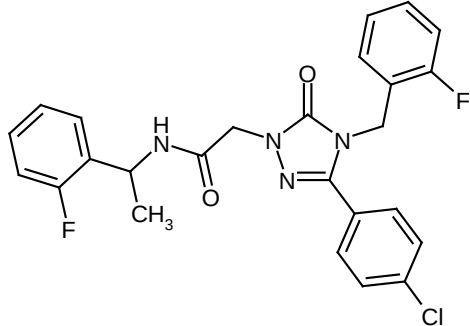
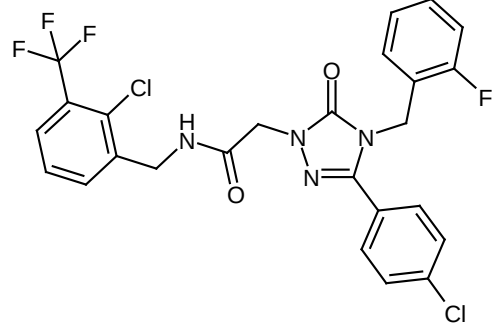
(continuación)

N° ejemplo	Estructura	Reac- tante(s); Rendi- miento	CL/EM: T _r [procedi- miento], m/z
286		156A + 164A; 91 %	T _r = 3,00 min [8] m/z = 561 (M+H) ⁺
287	 (enantiómero <i>R</i>)	156A; 63 %	T _r = 4,01 min [17] m/z = 591(M+H) ⁺
288		156A + 158A; 72 %	T _r = 2,58 min [7] m/z = 587 (M+H) ⁺

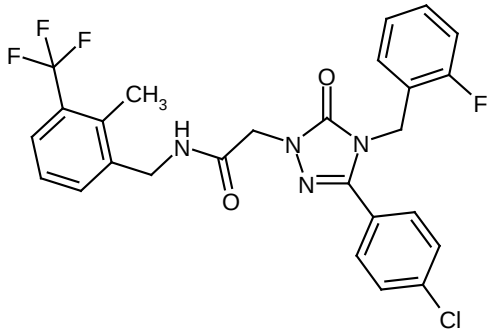
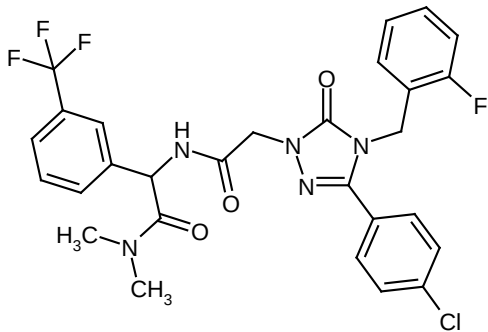
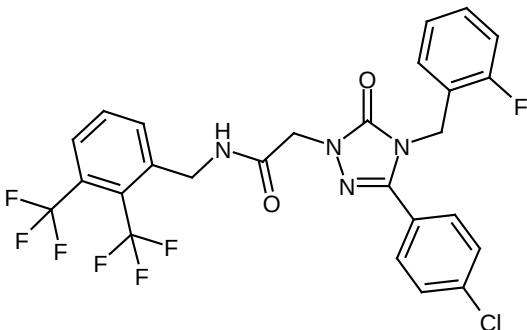
(continuación)

N° ejemplo	Estructura	Reac- tante(s); Rendi- miento	CL/EM: T _r [procedi- miento], m/z
289		156A + 157A; 70 %	T _r = 2,66 min [7] m/z = 553 (M+H) ⁺
290		156A + 159A; 82 %	T _r = 2,48 min [7] m/z = 537 (M+H) ⁺
291		156A; 87 %	T _r = 2,53 min [7] m/z = 519 (M+H) ⁺
292		156A + 160A; 81 %	T _r = 3,91 min [17] m/z = 537 (M+H) ⁺

(continuación)

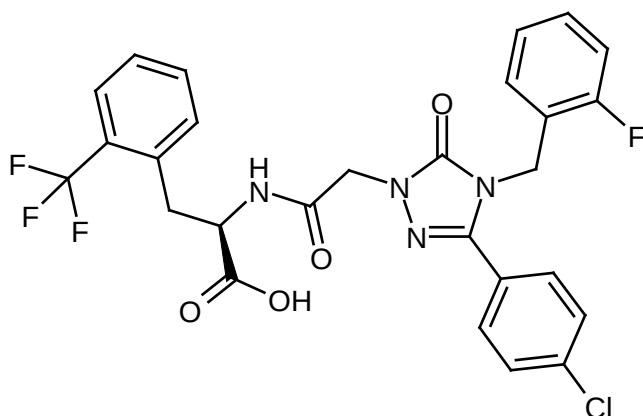
N° ejemplo	Estructura	Reac- tante(s); Rendi- miento	CL/EM: T _r [procedi- miento], m/z
293		156A + 172A; 73 %	T _r = 2,77 min [8] m/z = 577 (M+H) ⁺
294		156A; 81 %	T _r = 3,70 min [17] m/z = 469 (M+H) ⁺
295		156A; 86 %	T _r = 2,67 min [8] m/z = 483 (M+H) ⁺
296		156A + 170A; 68 %	T _r = 4,03 min [17] m/z = 553 (M+H) ⁺

(continuación)

Nº ejemplo	Estructura	Reac- tante(s); Rendi- miento	CL/EM: T _r [procedi- miento], m/z
297		156A + 171A; 79 %	T _r = 3,84 min [19] m/z = 533 (M+H) ⁺
298		156A + 175A; 81 %	T _r = 3,70 min [17] m/z = 469 (M+H) ⁺
299		156A + 161A; 86 %	T _r = 2,93 min [8] m/z = 587 (M+H) ⁺

Ejemplo 300

N-{[3-(4-Clorofenil)-4-(2-fluorobencil)-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]acetil}-(2-trifluorometil)-*D*-fenilalanina

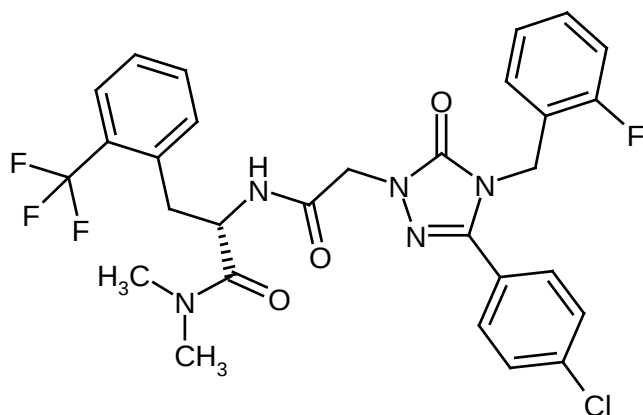


Al compuesto del ejemplo 287 (50 mg, 0,085 mmol) en 5 ml de metanol se añade una disolución acuosa de hidróxido de litio 1 M (423 μ l) y se agita la mezcla durante una noche a temperatura ambiente. Después se acidifica a pH 1 con ácido clorhídrico 1 N, se añaden 30 ml de agua y se extrae tres veces con acetato de etilo. Se secan las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio y se liberan de los componentes volátiles en un evaporador rotatorio. Se seca el residuo a alto vacío. Se obtienen 44 mg (90 % d.t.) del compuesto del título.

CL/EM [procedimiento 8]: $T_r = 2,76$ min; $m/z = 577$ (M+H)⁺.

Ejemplo 301

N ^{α} -[3-(4-Clorofenil)-4-(2-fluorobencil)-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]acetil]-*N,N*-dimetil-2-trifluorometil-L-fenilalaninamida

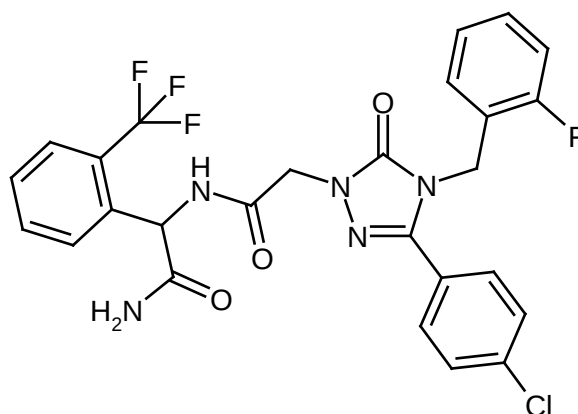


Se disponen 24 mg (42 μ mol) de *N*-[3-(4-clorofenil)-4-(2-fluorobencil)-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]acetil]-(2-trifluorometil)-L-fenilalanina [preparada de forma análoga al ejemplo 287 partiendo del ejemplo 156A y éster metílico de L-2-trifluorometilfenilalanina, seguido de la saponificación del éster metílico de forma análoga al ejemplo 300] y 8 mg de HOBt (58 μ mol) en 1 ml de DMF, y se añaden a temperatura ambiente 11 mg (58 μ mol) de EDC. Después de 20 min se añade una disolución de dimetilamina 2 M en THF (25 μ l, 50 μ mol) y se agita la mezcla durante una noche a TA. Después de la adición de 1 ml de ácido clorhídrico 1 N, se separa la mezcla directamente mediante HPLC preparativa (procedimiento 20). Se obtiene 16 mg (64 % d.t.) del compuesto del título.

CL/EM [procedimiento 19]: $T_r = 3,68$ min; $m/z = 604$ (M+H)⁺.

Ejemplo 302

N-[2-Amino-2-oxo-1-[2-(trifluorometil)fenil]etil]-2-[3-(4-clorofenil)-4-(2-fluorobencil)-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]acetamida



Se agitan 200 mg del compuesto del ejemplo 293 (347 μ mol) en 36 ml de metanol con 3,47 ml de solución acuosa de hidróxido de litio 1 N durante 2 h a temperatura ambiente. A continuación, se ajusta la mezcla a pH 2 con ácido clorhídrico 1 N. Se elimina el metanol en un evaporador rotatorio, se diluye la mezcla restante con agua y se extrae tres veces con acetato de etilo. Se secan las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio y se eliminan los componentes volátiles en un evaporador rotatorio. El ácido carboxílico así obtenido se seca a alto vacío [rendimiento cuantitativo, CL/EM [procedimiento 17]: T_r = 3,67 min; m/z = 563 ($M+H$)⁺].

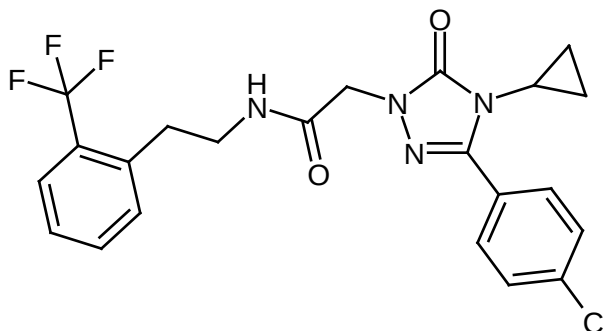
Se disponen 23 mg (41 μ mol) de ácido carboxílico obtenido anteriormente con 10 mg de HOBt (74 μ mol) en 0,9 ml de DMF y se añaden a temperatura ambiente 14 mg (74 μ mol) de EDC. Después de 20 minutos, se añade una solución acuosa de amoníaco (al 32 %, 1,09 g, 20 mmol) y se agita la mezcla durante una noche a temperatura ambiente. Después de la adición de 1 ml de ácido clorhídrico 1 N, se separa la mezcla directamente mediante HPLC preparativa (procedimiento 20). Se obtienen 13 mg (57 % d.t.) del compuesto del título.

CL/EM [procedimiento 22]: T_r = 1,94 min; m/z = 562 ($M+H$)⁺

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 4,50 (d, 1H), 4,68 (d, 1H), 5,02 (s, 2H), 5,66 (d, 1H), 7,01-7,18 (m, 3H), 7,27-7,34 (m, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,52 (s, 4H), 7,54 (t, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,69-7,75 (m, 2H), 9,04 (d, 1H).

Ejemplo 303

Amida del ácido 2-[3-(4-clorofenil)-4-(ciclopropil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]-N-[2-(2-trifluorometilfenil)etil]acético

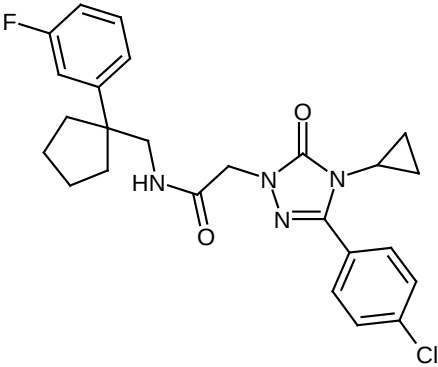
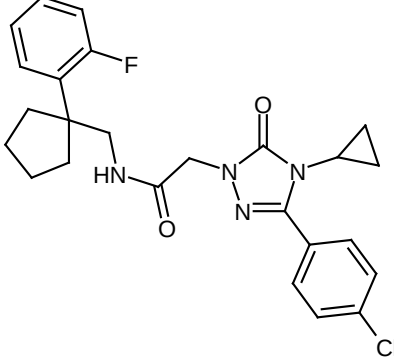
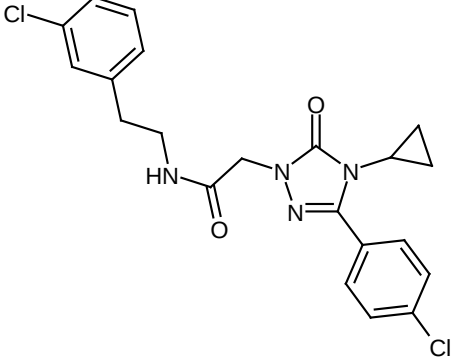


Se disponen el ácido carboxílico del ejemplo 88A (50 mg, 0,14 mmol) y HOBt (35 mg, 0,26 mmol) en 3 ml de DMF y se añaden a temperatura ambiente 49 mg de EDC (0,26 mmol). Después de 20 minutos, se añaden 41 mg de 2-(2-trifluorometilfenil)etilamina (0,21 mmol) y se agita la mezcla durante una noche a temperatura ambiente. Después de la adición de 1 ml de ácido clorhídrico 1 N, se separa la mezcla directamente mediante HPLC preparativa (procedimiento 20). Se obtienen 51 mg (77 % d.t.) del compuesto del título.

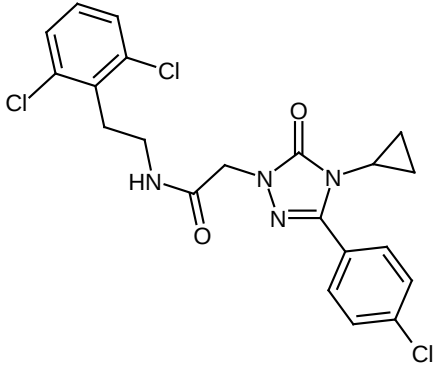
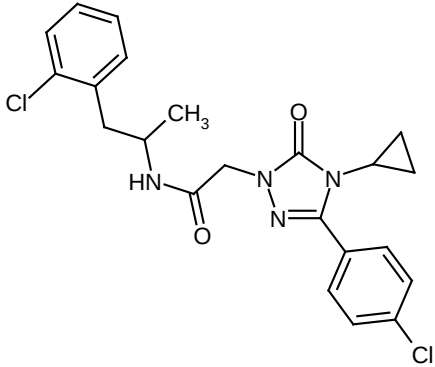
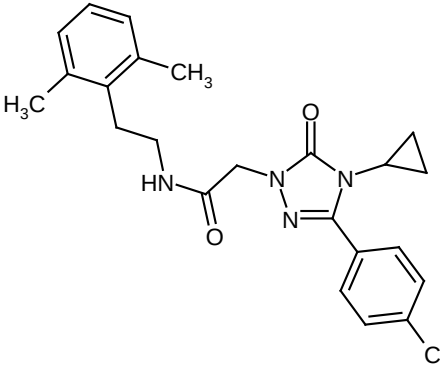
CL/EM [procedimiento 19]: T_r = 3,50 min; m/z = 465 ($M+H$)⁺

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 0,56-0,63 (m, 2H), 0,87-0,94 (m, 2H), 2,89 (t, 2H), 3,17 (m, 1H), 3,30-3,37 (m, 2H), 4,33 (s, 2H), 7,43 (t, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,57-7,64 (m, 3H), 7,68 (d, 1H), 7,81 (d, 2H), 8,25 (t, 1H).

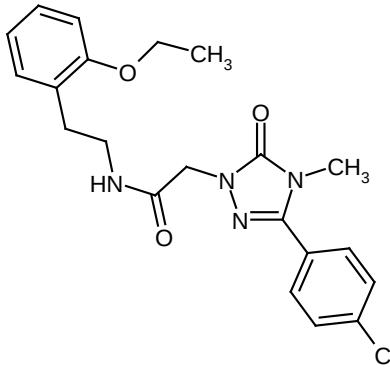
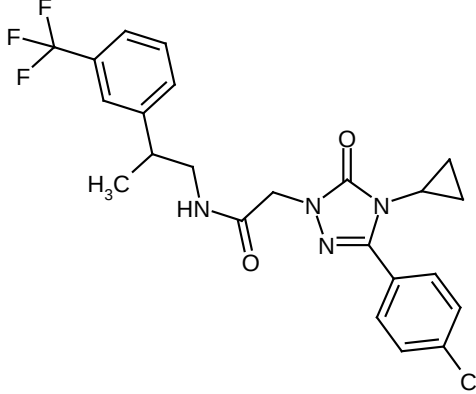
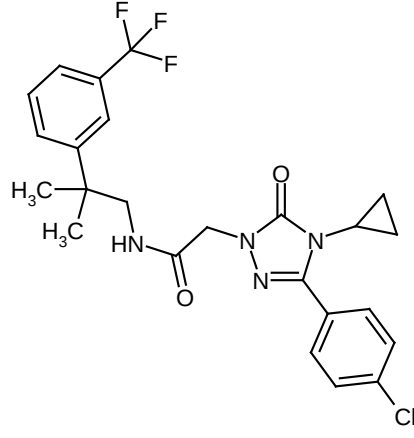
De forma análoga, se preparan los compuestos de la siguiente tabla. A menos que se indique otra cosa, los reactantes amina están comercialmente disponibles. Cuando se usa el reactante amina en forma de sal (clorhidrato o trifluoroacetato), se añade a la mezcla de reacción 1 equivalente de *N,N*-diisopropiletilamina.

N° ejemplo	Estructura	Reac- tante(s); rendimiento	T _r de CL/EM: [procedimiento], m/z
304		88A; 98 %	T _r = 2,75 min [8] m/z = 469 (M+H) ⁺
305		88A; 91 %	T _r = 2,74 min [8] m/z = 469 (M+H) ⁺
306		88A; 89 %	T _r = 2,47 min [8] m/z = 431 (M+H) ⁺

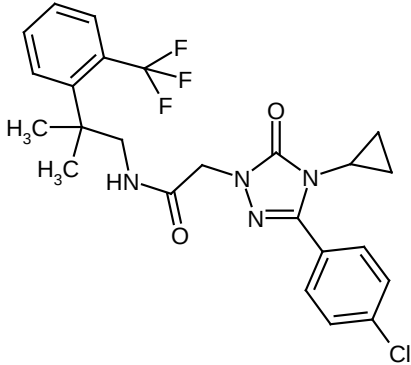
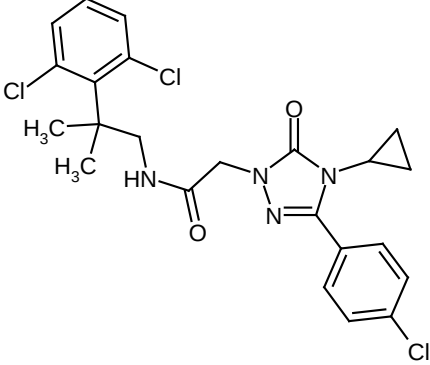
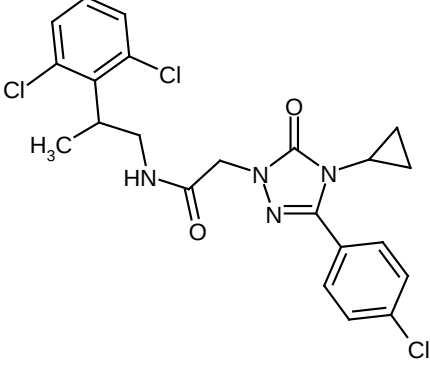
(continuación)

N° ejemplo	Estructura	Reac- tante(s); rendimiento	T _r de CL/EM: [procedimiento], m/z
307		88A; 71 %	T _r = 2,56 min [8] m/z = 467 (M+H) ⁺
308		88A; 97 %	T _r = 3,62 min [17] m/z = 445 (M+H) ⁺
309		88A; 74 %	T _r = 3,51 min [19] m/z = 425 (M+H) ⁺

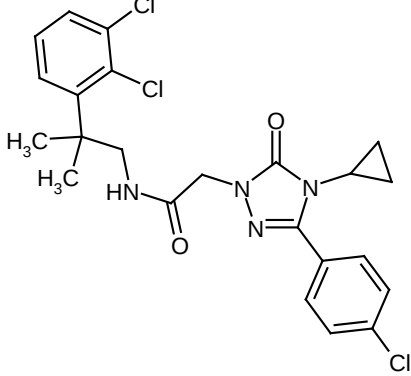
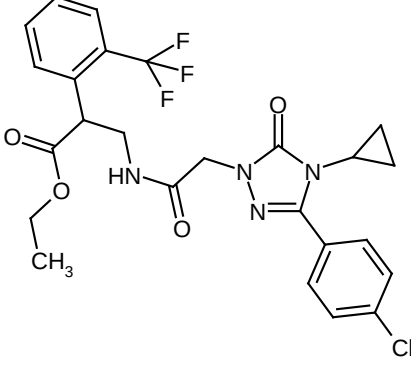
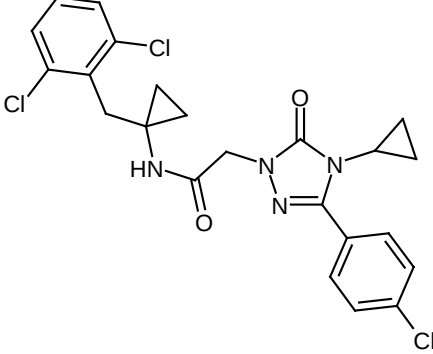
(continuación)

N° ejemplo	Estructura	Reac- tante(s); rendimiento	T _r de CL/EM: [procedimiento], m/z
310		88A; 78 %	T _r = 2,53 min [8] m/z = 441 (M+H) ⁺
311		88A + 168A; 74 %	T _r = 3,76 min [17] m/z = 479 (M+H) ⁺
312		88A + 164A; 85 %	T _r = 3,88 min [17] m/z = 493 (M+H) ⁺

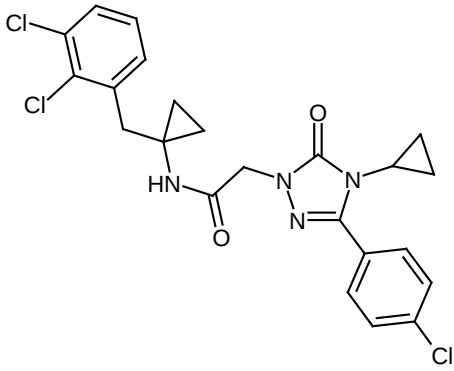
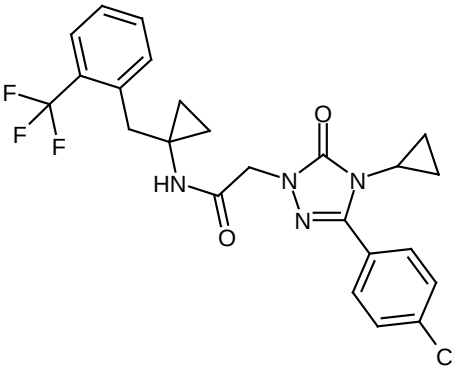
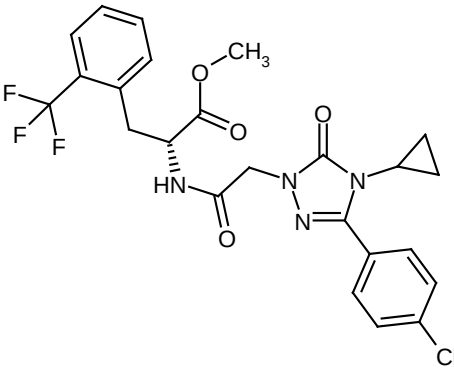
(continuación)

N° ejemplo	Estructura	Reac- tante(s); rendimiento	T _r de CL/EM: [procedimiento], m/z
313		88A + 166A; 79 %	T _r = 3,86 min [17] m/z = 493 (M+H) ⁺
314		88A + 191A; 74 %	T _r = 3,76 min [19] m/z = 493 (M+H) ⁺
315		88A + 192A; 83 %	T _r = 3,60 min [19] m/z = 479 (M+H) ⁺

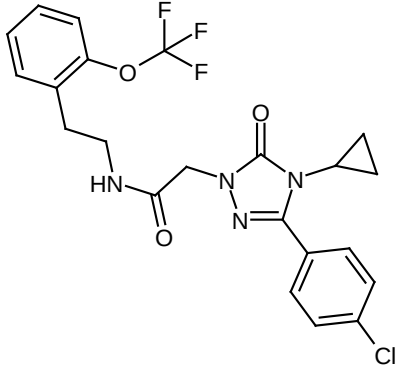
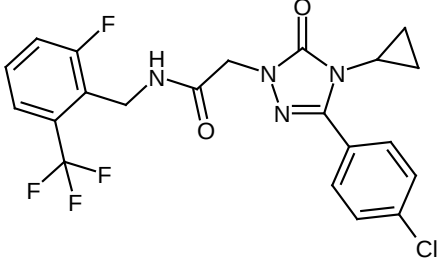
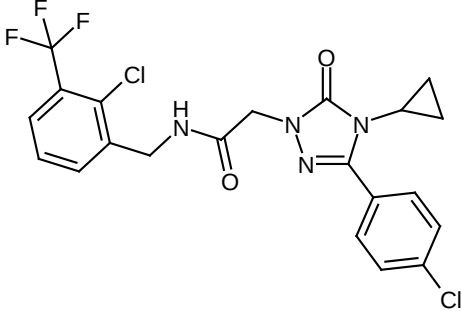
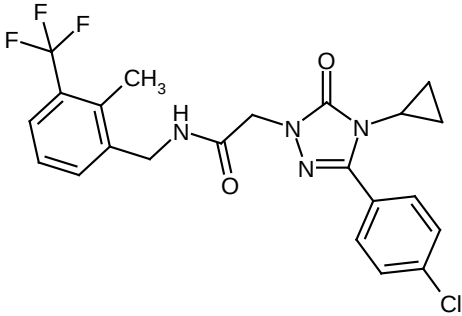
(continuación)

N° ejemplo	Estructura	Reac- tante(s); rendimiento	T _r de CL/EM: [procedimiento], m/z
316		88A + 190A; 95 %	T _r = 2,42 min [23] m/z = 493 (M+H) ⁺
317		88A + 194A; 79 %	T _r = 3,63 min [8] m/z = 537 (M+H) ⁺
318		88A + 198A; 64 %	T _r = 3,72 min [17] m/z = 491 (M+H) ⁺

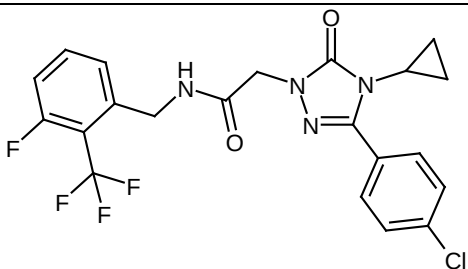
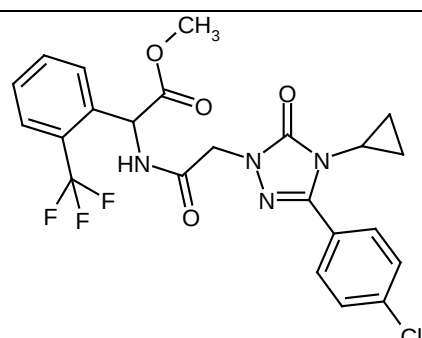
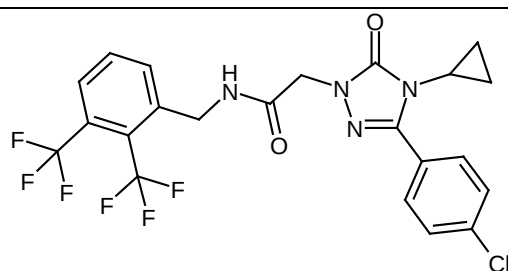
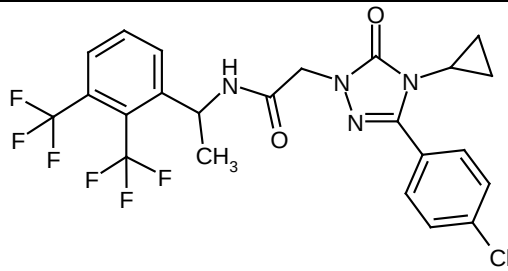
(continuación)

N° ejemplo	Estructura	Reac- tante(s); rendimiento	T _r de CL/EM: [procedimiento], m/z
319		88A + 197A; 90 %	T _r = 2,29 min [23] m/z = 491 (M+H) ⁺
320		88A + 162A; 68 %	T _r = 2,60 min [8] m/z = 491 (M+H) ⁺
321	 (Enantiómero <i>R</i>)	88A; 69 %	T _r = 3,50 min [19] m/z = 523(M+H) ⁺

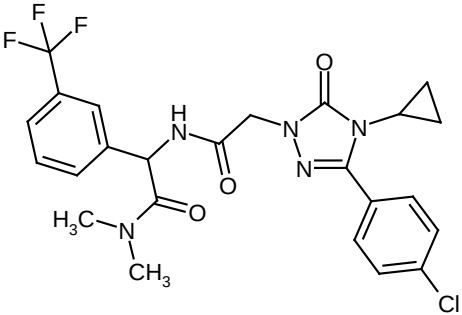
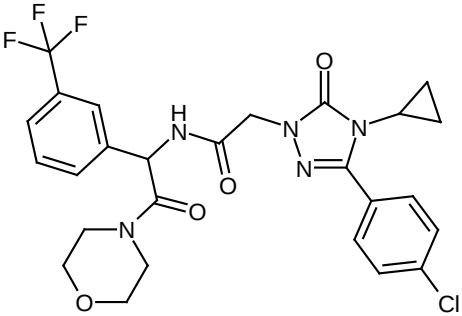
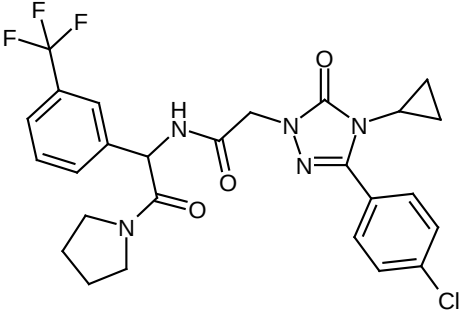
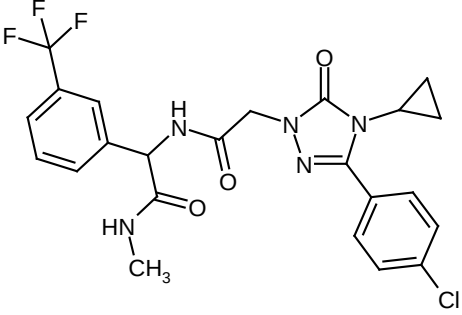
(continuación)

N° ejemplo	Estructura	Reac- tante(s); rendimiento	T _r de CL/EM: [procedimiento], m/z
322		88A; 80 %	T _r = 2,59 min [8] m/z = 481(M+H) ⁺
323		88A + 159A; 85 %	T _r = 3,37 min [19] m/z = 469 (M+H) ⁺
324		88A + 170A; 47 %	T _r = 3,70 min [17] m/z = 485 (M+H) ⁺
325		88A + 171A; 72 %	T _r = 3,69 min [17] m/z = 465 (M+H) ⁺

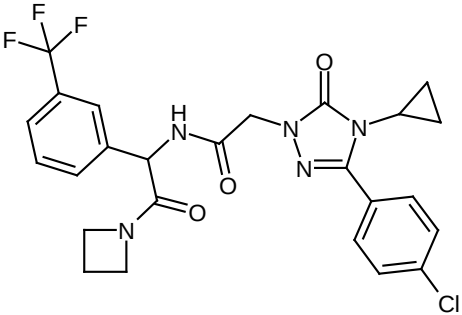
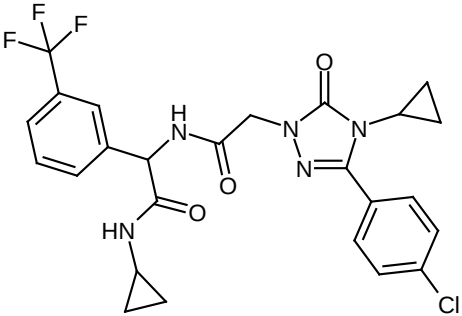
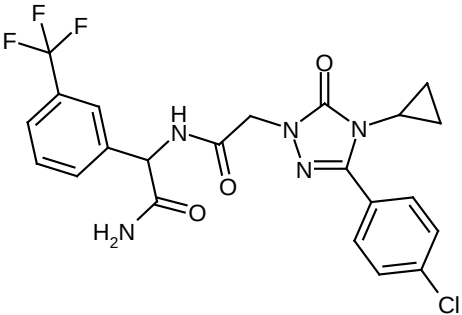
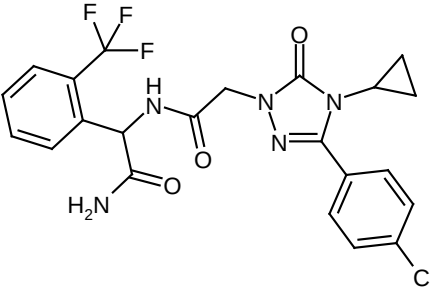
(continuación)

Nº ejemplo	Estructura	Reac- tante(s); rendimiento	T _r de CL/EM: [procedimiento], m/z
326		88A + 160A; 82 %	T _r = 3,58 min [17] ₊ m/z = 469 (M+H) ⁺
327		88A + 172A; 81 %	T _r = 3,58 min [17] ₊ m/z = 509 (M+H) ⁺
328		88A + 161A; 88 %	T _r = 3,79 min [17] ₊ m/z = 519 (M+H) ⁺
329		88A + 200A; 88 %	T _r = 2,74 min [8] m/z = 533 (M+H) ⁺

(continuación)

N° ejemplo	Estructura	Reactante(s); rendimiento	T _r de CL/EM: [procedimiento], m/z
330		88A + 175A; 84 %	T _r = 3,37 min [19] m/z = 522 (M+H) ⁺
331		88A + 177A; 73 %	T _r = 2,47 min [8] m/z = 564 (M+H) ⁺
332		88A + 178A; 79 %	T _r = 2,19 min [23] m/z = 548 (M+H) ⁺
333		88A + 179A; 55 %	T _r = 1,99 min [23] m/z = 508 (M+H) ⁺

(continuación)

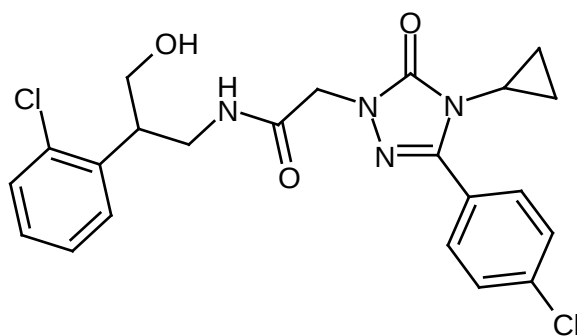
N° ejemplo	Estructura	Reac- tante(s); rendimiento	T _r de CL/EM: [procedimiento], m/z
334		88A + 180A; 91 %	T _r = 2,08 min [23] m/z = 534 (M+H) ⁺
335		88A + 181A; 91 %	T _r = 2,54 min [8] m/z = 534 (M+H) ⁺
336		88A + 184A; 81 %	T _r = 1,92 min [22] m/z = 494 (M+H) ⁺
337		88A + 185A; 29 %	T _r = 1,66 min [22] m/z = 494 (M+H) ⁺

(continuación)

Nº ejemplo	Estructura	Reac- tante(s); rendimiento	T _r de CL/EM: [procedimiento], m/z
338		88A + 182A; 64 %	T _r = 1,93 min [23] m/z = 548 (M+H) ⁺
339		88A + 186A; 74 %	T _r = 1,85 min [23] m/z = 534 (M+H) ⁺
340		88A + 183A; 75 %	T _r = 1,86 min [23] m/z = 534 (M+H) ⁺
341		88A + 196A; 93 %	T _r = 2,70 min [8] m/z = 537 (M+H) ⁺

Ejemplo 342

5 Amida del ácido 2-[3-(4-clorofenil)-4-(ciclopropil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]-N-[2-(2-clorofenil)-3-hidroxipropil]acético

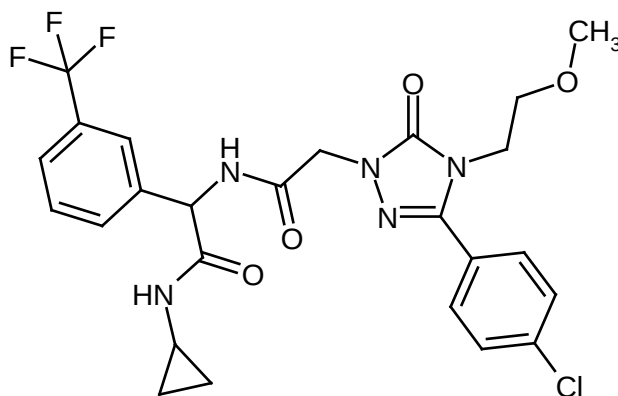


Se obtiene el compuesto del título según el procedimiento descrito en el ejemplo 303 a partir de ácido carboxílico del ejemplo 88A y 2-(2-clorofenil)-3-hidroxipropilamina [para la preparación, véase *Arch. Pharm.* **301**, 750 (1968)] con un 83 % de rendimiento.

- 5 CL/EM [procedimiento 19]: $T_r = 2,99$ min; $m/z = 461$ ($M+H$)⁺.

Ejemplo 343

2-((3-(4-Clorofenil)-4-(2-metoxietil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]acetil]amino)-N-ciclopropil-2-[3-(trifluorometil)fenil]acetamida

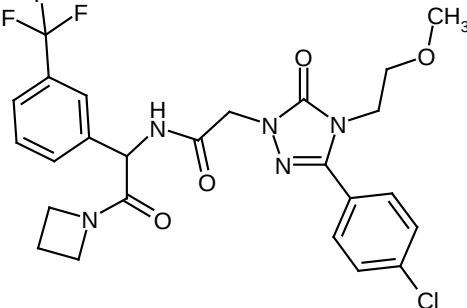
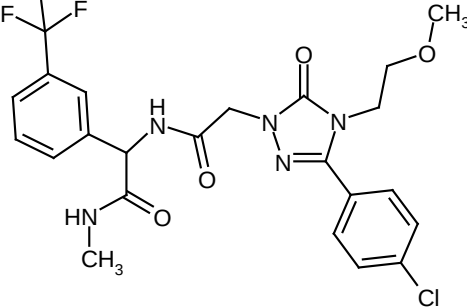
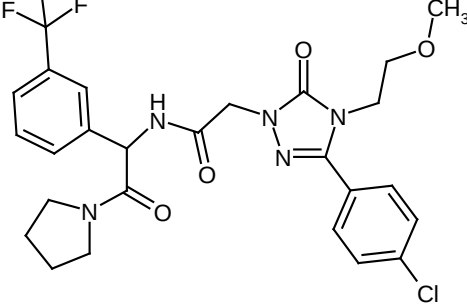
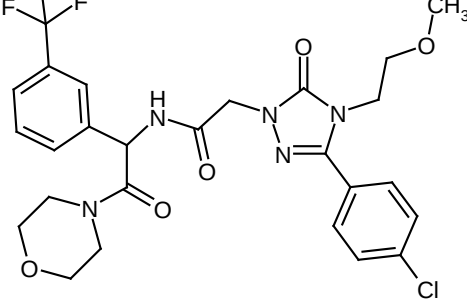


- 10 Se disponen el ácido carboxílico del ejemplo 90A (25 mg, 81 μ mol) y HOBt (20 mg, 145 μ mol) en 1,7 ml de DMF y se añaden a temperatura ambiente 28 mg (145 μ mol) de EDC. Después de 20 minutos, se añaden 36 mg (97 μ mol) del trifluoroacetato de amina del ejemplo 181A y 28 μ l (161 μ mol) de *N,N*-diisopropiletilamina y se agita la mezcla durante una noche a temperatura ambiente. Después de la adición de 1 ml de ácido clorhídrico 1 N, se separa la mezcla directamente mediante HPLC preparativa (procedimiento 20). Se obtienen 30 mg (67 % d.t.) del compuesto del título.

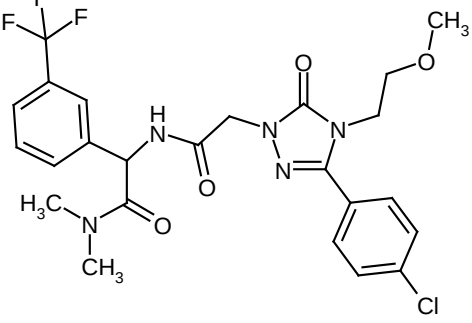
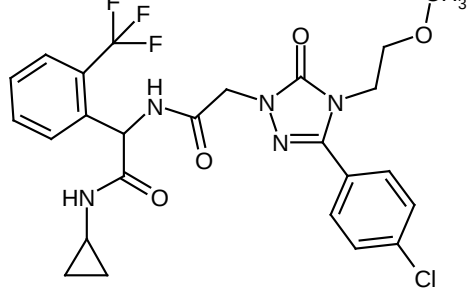
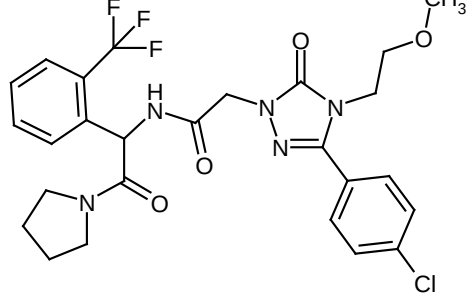
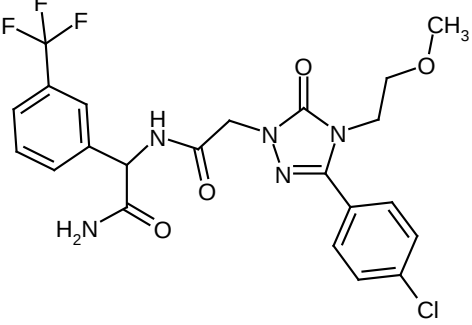
15 CL/EM [procedimiento 23]: $T_r = 2,09$ min; $m/z = 552$ ($M+H$)⁺

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 0,27-0,35$ (m, 1H), 0,39-0,47 (m, 1H), 0,56-0,70 (m, 2H), 2,58-2,66 (m, 1H), 3,11 (s, 3H), 3,46 (t, 2H), 3,87 (t, 2H), 4,57 (m [AB], 2H), 5,48 (d, 1H), 7,57-7,63 (m, 3H), 7,65-7,73 (m, 4H), 7,76 (s, 1H), 8,53 (d, 1H), 9,05 (d, 1H).

- 20 De forma análoga se preparan los compuestos de la siguiente tabla. A menos que se indique otra cosa, los reactantes amina están comercialmente disponibles

N° de ejemplo	Estructura	Reactante(s); rendimiento	T _r de CL/EM [procedimiento], m/z
344		90A + 180A; 86 %	T _r = 2,07 min [23] m/z = 552 (M+H) ⁺
345		90A + 179A; 37 %	T _r = 1,98 min [23] m/z = 526 (M+H) ⁺
346		90A + 178A; 52 %	T _r = 3,46 min [19] m/z = 566 (M+H) ⁺
347		90A + 177A; 60 %	T _r = 2,46 min [8] m/z = 582 (M+H) ⁺

(continuación)

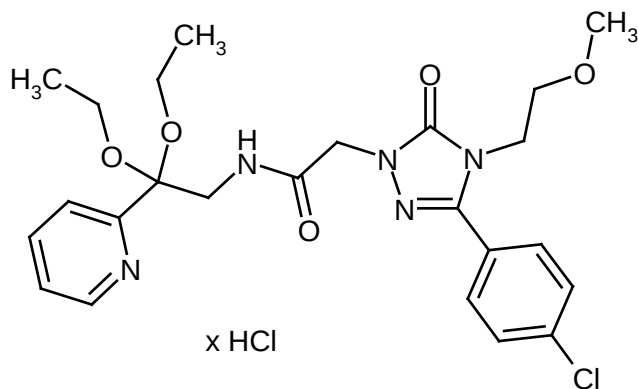
N° de ejemplo	Estructura	Reac- tante(s); rendimiento	T _r de CL/EM [procedimiento], m/z
348		90A + 175A; 99 %	T _r = 2,43 min [8] m/z = 540 (M+H) ⁺
349		90A + 183A; 72 %	T _r = 1,99 min [23] m/z = 552 (M+H) ⁺
350		90A + 182A; 72 %	T _r = 1,91 min [22] m/z = 566 (M+H) ⁺
351		90A + 184A; 85 %	T _r = 1,73 min [22] m/z = 512 (M+H) ⁺

(continuación)

Nº de ejemplo	Estructura	Reactante(s); rendimiento	T _r de CL/EM [procedimiento], m/z
352		90A; 70 %	T _r = 2,30min [7] m/z = 483 (M+H) ⁺
353		90A; 86 %	T _r = 3,48 min [19] m/z = 483 (M+H) ⁺

Ejemplo 354

- 5 Clorhidrato de 2-[3-(4-clorofenil)-4-(2-metoxietil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]-N-[2,2-dietoxi-2-(piridin-2-il)etil]]acetamida

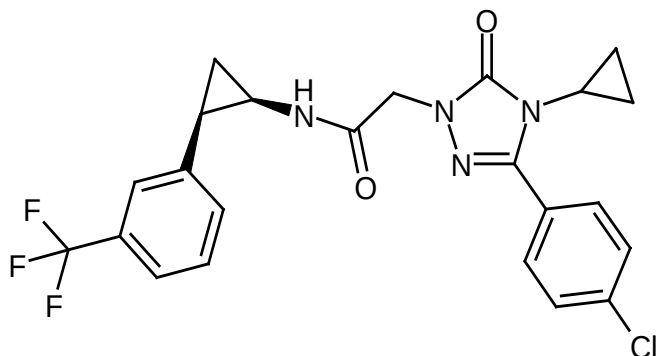


Se obtienen a partir de ácido carboxílico del ejemplo 90A (50 mg, 160 μ mol) y diclorhidrato de 2,2-dietoxi-2-(piridil-2-il)etilamina (68 mg, 240 μ mol; véase la preparación en *Synthesis*, 1980 (4), 329), según el procedimiento descrito en el ejemplo 343, 80 mg (92 % d.t.) del compuesto del título.

- 10 CL/EM [procedimiento 8]: T_r = 2,09 min; m/z = 504 (M+H)⁺.

Ejemplo 355

Amida del ácido 2-[3-(4-clorofenil)-4-(ciclopropil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]-N-[(1RS,2RS)-[2-(3-trifluorometil-fenil)ciclopropil]]acético



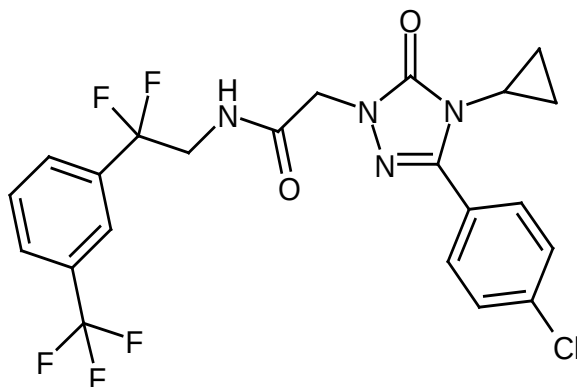
- 5 Se disponen el ácido carboxílico del ejemplo 88A (28 mg, 96 μmol) y HOBt (19 mg, 0,14 mmol) en 1 ml de DMF y se añaden a temperatura ambiente 28 mg (0,14 mmol) de EDC. Después de 20 min, se añaden 25 mg (0,11 mmol) del compuesto del ejemplo 203A y 23 μl de *N,N*-diisopropiletilamina (134 μmol) y se agita la mezcla durante 5 h a temperatura ambiente. Se separa luego la mezcla directamente mediante HPLC preparativa (procedimiento 20). Se obtienen 39 mg (86 % d.t.) del compuesto del título.

CL/EM [procedimiento 8]: $T_r = 2,57$ min; $m/z = 477$ ($M+H$)⁺

RMN-¹H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 0,50$ -0,60 (m, 2H), 0,83-0,92 (m, 2H), 1,14 (m, 1H), 1,35 (m, 1H), 2,31 (m, 1H), 3,01 (m, 1H), 3,14 (m, 1H), 4,01 (d, 1H), 4,19 (d, 1H), 7,38-7,52 (m, 4H), 7,59 (d, 2H), 7,73 (d, 2H), 8,20 (d, 1H).

10 **Ejemplo 356**

Amida del ácido 2-[3-(4-clorofenil)-4-(ciclopropil)-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]-*N*-[2,2-difluoro-2-[3-(trifluorometil)fenil]etil]acético



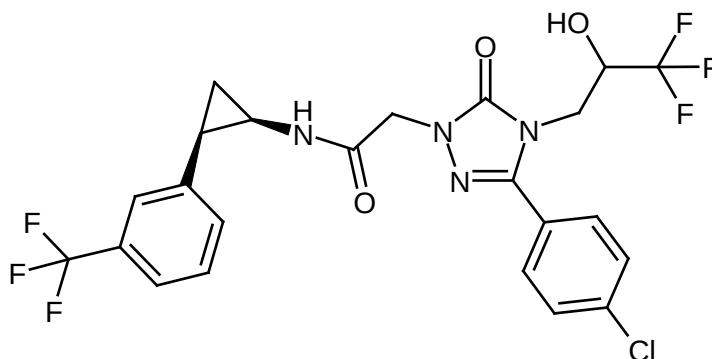
- 15 Se obtiene según el procedimiento descrito en el ejemplo 355, partiendo del ejemplo 88A y el ejemplo 205A, el compuesto del título con un rendimiento de un 68 %.

CL/EM [procedimiento 23]: $T_r = 2,30$ min; $m/z = 501$ ($M+H$)⁺

RMN-¹H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 0,54$ -0,60 (m, 2H), 0,86-0,93 (m, 2H), 3,17 (m, 1H), 3,94 (dt, 2H), 4,36 (s, 2H), 7,59 (d, 2H), 7,71-7,81 (m, 3H), 7,82-7,88 (m, 2H), 7,91 (d, 1H), 8,59 (t, 1H).

Ejemplo 357

- 20 Amida del ácido 2-[3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]-*N*-[(1*RS*,2*RS*)-[2-(3-trifluorometil-fenil)ciclopropil]]acético



Se disponen el ácido carboxílico del ejemplo 229A (enantiómero 1; 35 mg, 96 μ mol) y HOBt (19 mg, 0,14 mmol) en 1 ml de DMF y se añaden a temperatura ambiente 28 mg (0,14 mmol) de EDC. Después de 20 min, se añaden 25 mg (0,11 mmol) del compuesto del ejemplo 203A y 23 μ l (0,13 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina y se agita la mezcla durante una noche a temperatura ambiente. Se separa luego la mezcla directamente mediante HPLC preparativa (procedimiento 20). Se obtienen 46 mg (88 % d.t.) del compuesto del título.

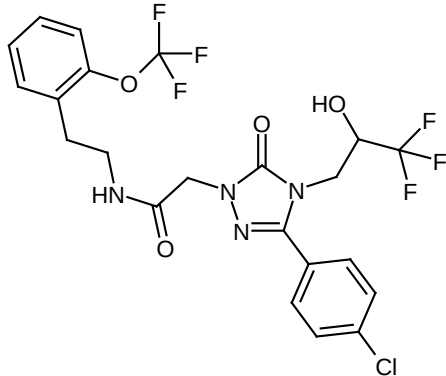
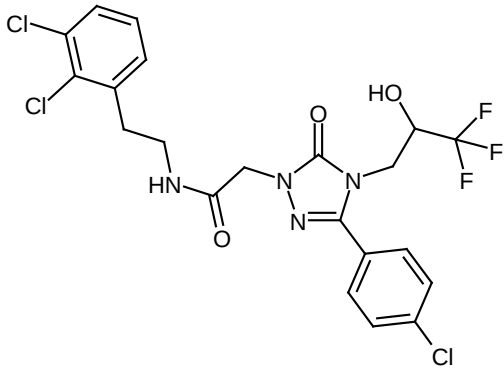
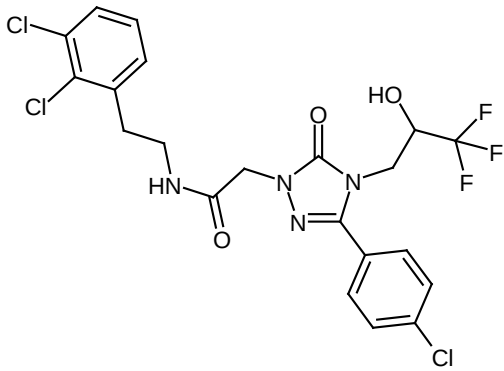
CL/EM [procedimiento 8]: T_r = 2,67 min; m/z = 549 (M+H)⁺

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 1,15 (c, 1H), 1,37 (dt, 1H), 2,33 (c, 1H), 3,03 (m, 1H), 3,80 (dd, 1H), 3,93 (a, d, 1H), 4,06 (dd, 1H), 4,25 (m, 1H), 4,26 (dd, 1H), 6,89 (d, 1H), 7,40-7,52 (m, 4H), 7,60-7,65 (m, 2H), 7,66-7,72 (m, 2H), 8,25 (dd, 1H).

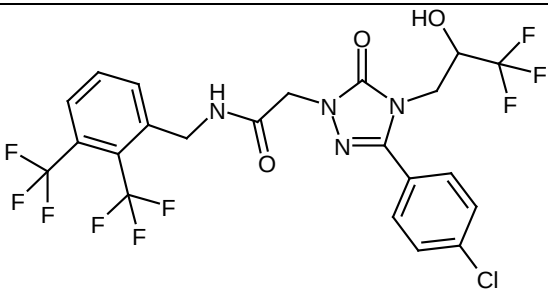
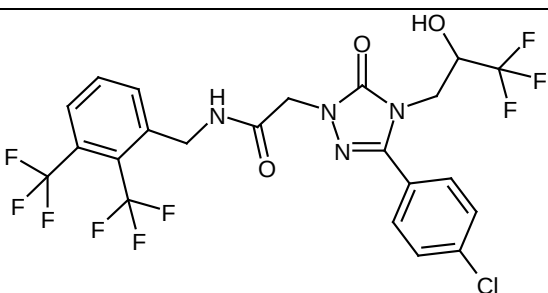
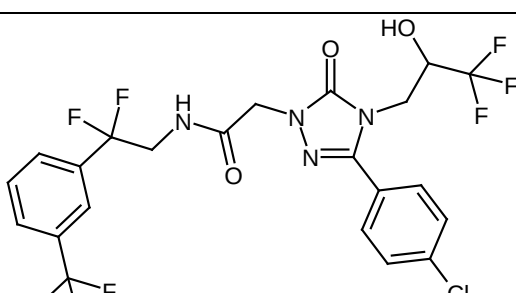
De forma análoga se preparan los compuestos de la siguiente tabla. A menos que se indique otra cosa, los reactantes están comercialmente disponibles.

Nº de ejemplo	Estructura	Reactante; rendimiento	T_r de CL/EM [procedimiento], m/z
358	(Enantiómero 1)	229A; 85 %	T_r = 3,70 min [19] m/z = 553 (M+H) ⁺

(continuación)

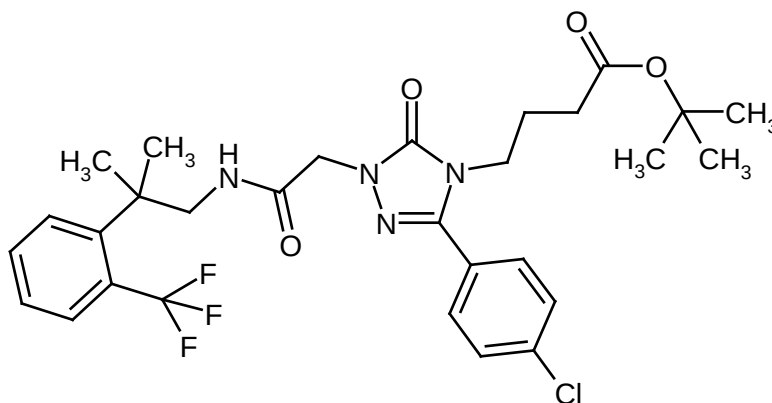
N° de ejemplo	Estructura	Reactante; rendimiento	T _r de CL/EM [procedimiento], m/z
359	 (Enantiómero 2)	230A; 83 %	T _r = 3,70 min [19] m/z = 553 (M+H) ⁺
360	 (Enantiómero 1)	229A; 84 %	T _r = 3,69 min [19] m/z = 537 (M+H) ⁺
361	 (Enantiómero 2)	230A; 82 %	T _r = 3,70 min [19] m/z = 537 (M+H) ⁺

(continuación)

Nº de ejemplo	Estructura	Reactante; rendimiento	T _r de CL/EM [procedimiento], m/z
362	 (Enantiómero 1)	229A; 80 %	T _r = 3,79 min [19] m/z = 591 (M+H) ⁺
363	 (Enantiómero 2)	230A; 74 %	T _r = 3,78 min [19] m/z = 591 (M+H) ⁺
364	 (Enantiómero 1)	229A 80 %	T _r = 2,39 min [23] m/z = 573 (M+H) ⁺

Ejemplo 365

Éster *terc*-butilico del ácido 4-{3-(4-clorofenil)-1-[2-({2-metil-2-[2-(trifluorometil)-fenil]propil}amino)-2-oxoetil]-5-oxo-1,5-dihidro-4*H*-1,2,4-triazol-4-il}butanoico



Se disponen el ácido carboxílico del ejemplo 224A (20 mg, 51 μmol), HOBt (13 mg, 91 μmol) y *N,N*-diisopropil-etilamina (13 μl, 76 μmol) en 0,75 ml DMF y se añaden a temperatura ambiente 17,4 mg (91 μmol) de EDC.

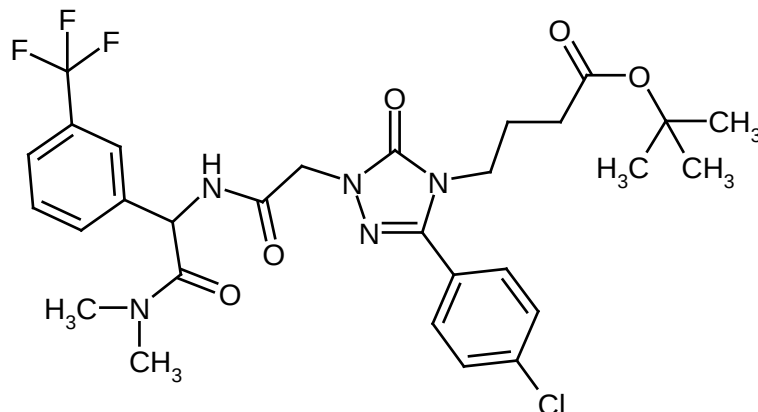
Después de 20 min, se añaden 17 mg (66 μ mol) del compuesto del ejemplo 166A y se agita la mezcla durante una noche a temperatura ambiente. Se separa la mezcla luego directamente mediante HPLC preparativa (procedimiento 20). Se obtienen 24 mg (80 % d.t.) del compuesto del título.

CL/EM [procedimiento 22]: T_r = 2,54 min; m/z = 595 ($M+H$)⁺

- 5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 1,35 (s, 9H), 1,39 (s, 6H), 1,69 (quin, 2H), 2,14 (t, 2H), 3,45 (d, 2H), 3,75 (t, 2H), 4,45 (s, 2H), 7,45 (t, 1H), 7,56-7,69 (m, 6H), 7,75 (d, 1H), 7,91 (t, 1H).

Ejemplo 366

Éster *terc*-butílico del ácido 4-{3-(4-clorofenil)-1-[2-({2-(dimetilamino)-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]etil}amino)-2-oxoetil]-5-oxo-1,5-dihidro-4*H*-1,2,4-triazol-4-il]butanoico



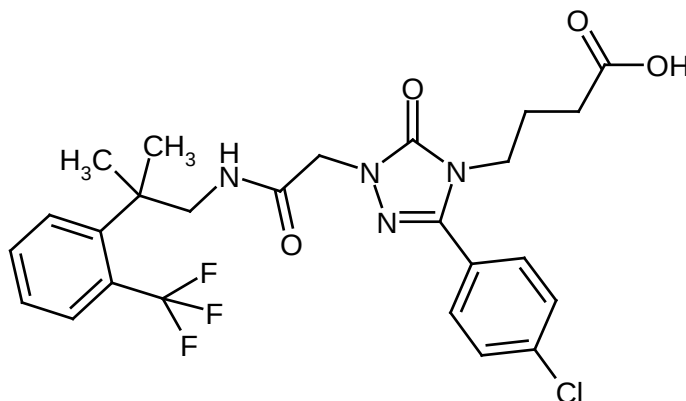
- 10 De forma análoga al ejemplo 365 se obtiene el compuesto del título, partiendo del ejemplo 224A y del ejemplo 175A (en forma de sal trifluoroacetato).

CL/EM [procedimiento 22]: T_r = 2,32 min; m/z = 624 ($M+H$)⁺

- 15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 1,32 (s, 9H), 1,69 (quin, 2H), 2,14 (t, 2H), 2,85 (s, 3H), 2,99 (s, 3H), 3,75 (t, 2H), 4,50 (m, 2H), 5,99 (d, 1H), 7,58-7,72 (m, 7H), 7,77 (s, 1H), 8,99 (d, 1H).

Ejemplo 367

Ácido 4-{3-(4-clorofenil)-1-[2-({2-metil-2-[2-(trifluorometil)fenil]propil}amino)-2-oxoetil]-5-oxo-1,5-dihidro-4*H*-1,2,4-triazol-4-il]butanoico



- 20 Se agita el compuesto del ejemplo 365 (22 mg, 37 μ mol) durante una noche a temperatura ambiente con 1 ml de una solución de ácido clorhídrico 4 M en dioxano. Se separa luego el disolvente en un evaporador rotatorio. Se recoge el residuo en DMSO y se purifica mediante HPLC preparativa (procedimiento 20). Se obtienen 14 mg (70 % d.t.) del compuesto del título.

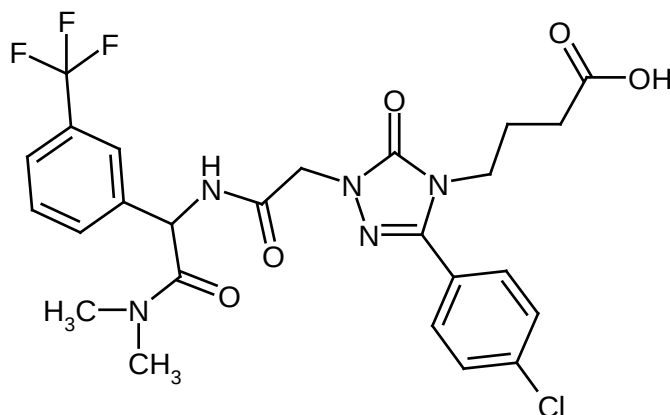
CL/EM [procedimiento 22]: T_r = 1,98 min; m/z = 539 ($M+H$)⁺

- 25 RMN ¹H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 1,39 (s, 6H), 1,69 (quin, 2H), 2,18 (t, 2H), 3,45 (d, 2H), 3,74 (t, 2H), 4,35 (s, 2H), 7,44 (t, 1H), 7,56-7,63 (m, 3H), 7,63-7,68 (m, 3H), 7,77 (d, 1H), 7,91 (t, 1H), 12,12 (s a, 1H).

Ejemplo 368

Ácido 4-{3-(4-clorofenil)-1-[2-({2-(dimetilamino)-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-etil}amino)-2-oxoetil]-5-oxo-1,5-dihidro-

4*H*-1,2,4-triazol-4-il}butanoico



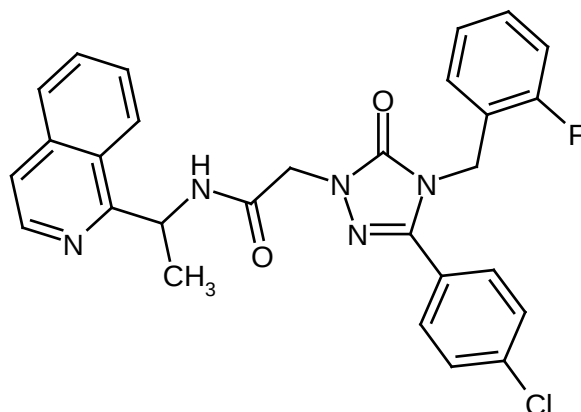
Se obtiene el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 367, partiendo del ejemplo 366.

CL/EM [procedimiento 22]: $T_r = 1,80$ min; $m/z = 568$ (M+H)⁺

- 5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1,69$ (quin, 2H), 2,17 (t, 2H), 2,85 (s, 3H), 2,99 (s, 3H), 3,75 (t, 2H), 4,50 (m, 2H), 5,99 (d, 1H), 7,57-7,73 (m, 7H), 7,76 (s, 1H), 8,99 (d, 1H), 12,11 (s a, 1H).

Ejemplo 369

Amida del ácido 2-[3-(4-clorofenil)-4-(2-fluorobencil)-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]-*N*-[1-(isoquinolin-1-il)etil]acético



10

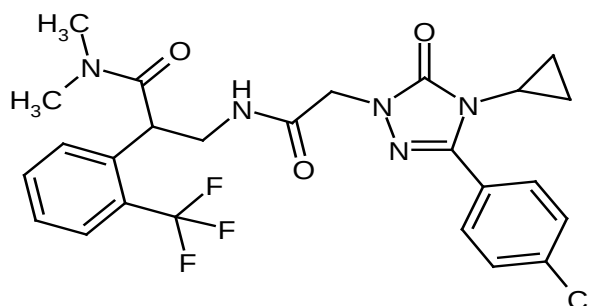
Se prepara el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 264, a partir de ácido carboxílico del ejemplo 156A (40 mg, 0,11 mmol) y 26,7 mg (0,16 mmol) de 1-isoquinolin-1-iletilamina [véase la preparación en *Chem. Ber.* 108, 3771-3778 (1975)]. Rendimiento: 70 % d.t.

CL/EM [procedimiento 17]: $T_r = 3,47$ min; $m/z = 516$ (M+H)⁺.

15

Ejemplo 370

Amida del ácido 2-[3-(4-clorofenil)-4-(ciclopropil)-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]-*N*-[3-dimetilamino-3-oxo-2-[2-(trifluorometil)fenil]propil]acético

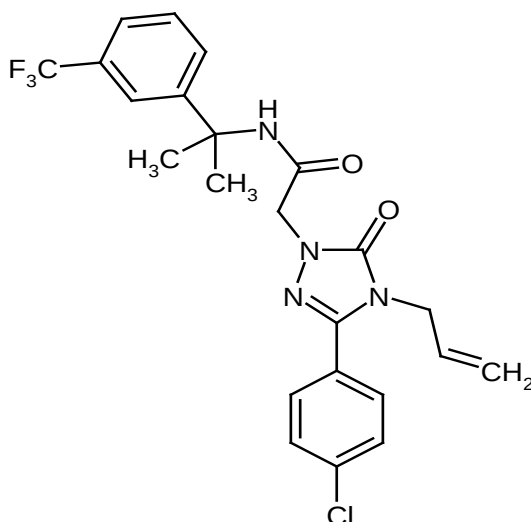


Se saponifica el compuesto del ejemplo 317 (55 mg, 102 μ mol) de forma análoga al ejemplo 300 hasta el ácido carboxílico correspondiente (52 mg). Se hacen reaccionar luego 30 mg de este ácido (59 μ mol) de forma análoga al ejemplo 301 con dimetilamina (31 mg, 98 % d.t.), dando el compuesto del título.

CL/EM [procedimiento 22]: $T_r = 1,93$ min; $m/z = 536$ (M+H)⁺.

5 Ejemplo 371

Amida del ácido 2-[3-(4-clorofenil)-4-alil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]-N-{1-metil-1-[3-(trifluorometil)fenil]etil}acético



10 Se disponen 1,98 g (6,74 mmol) del ácido [3-(4-clorofenil)-4-alil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]acético del ejemplo 218A y 1,51 g (7,42 mmol) de 1-metil-1-[(3-trifluorometil)fenil]etilamina del ejemplo 1A en 50 ml de DMF y se añaden 1,09 g (8,09 mmol) de HOBt. Después de agitar durante 10 minutos, se añaden 1,68 g (8,76 mmol) de clorhidrato de EDC y se agita la mezcla durante una noche a temperatura ambiente. Para el procesamiento, se agita la mezcla de reacción con 500 ml de agua. A continuación se separa por filtración con succión el precipitado, se lava con agua y se seca a alto vacío. Se obtienen así 2,41 g (75 % d.t.) del compuesto objetivo.

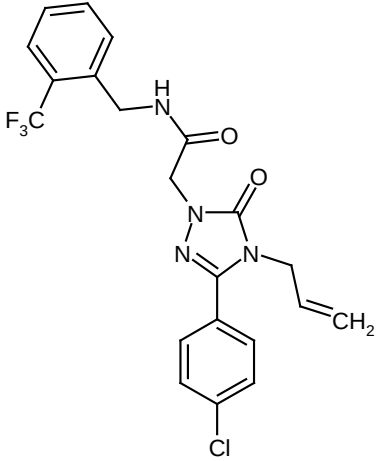
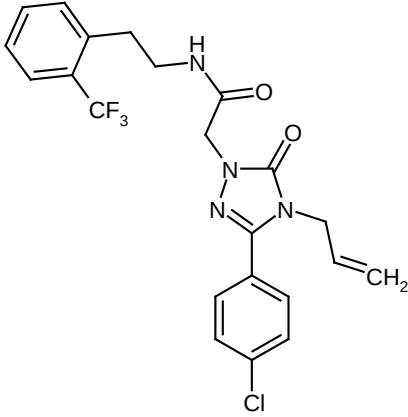
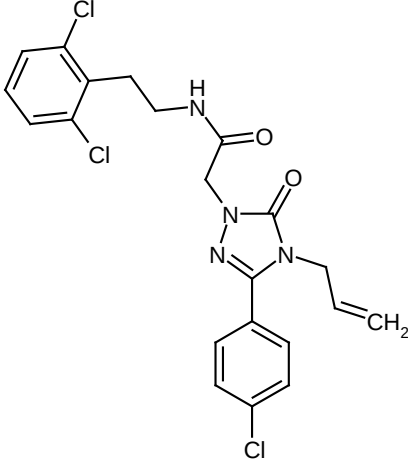
15 CL/EM [procedimiento 7]: $T_r = 2,49$ min; EM [ESIpos]: $m/z = 479$ (M+H)⁺

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1,60$ (s, 6H), 4,30-4,38 (m, 4H), 4,50 (s, 2H), 4,92 (d, 1H), 5,11 (d, 1H), 5,82 (m, 1H), 7,50-7,70 (m, 8H), 8,55 (s, 1H).

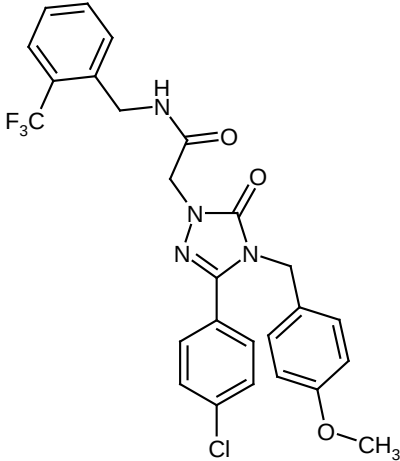
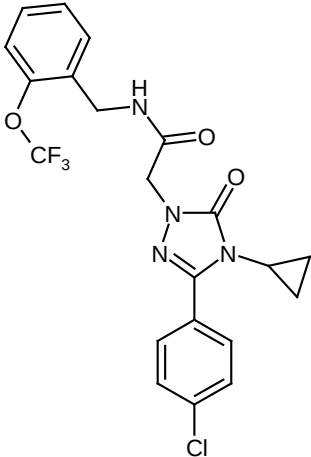
Se preparan de forma análoga los siguientes compuestos:

Nº de ejemplo	Estructura	T_r de CL/EM o HPLC, EM [procedimiento]
372		CL/EM: $T_r = 2,55$ min [8] [ESIpos]: $m/z = 451$ (M+H) ⁺

(continuación)

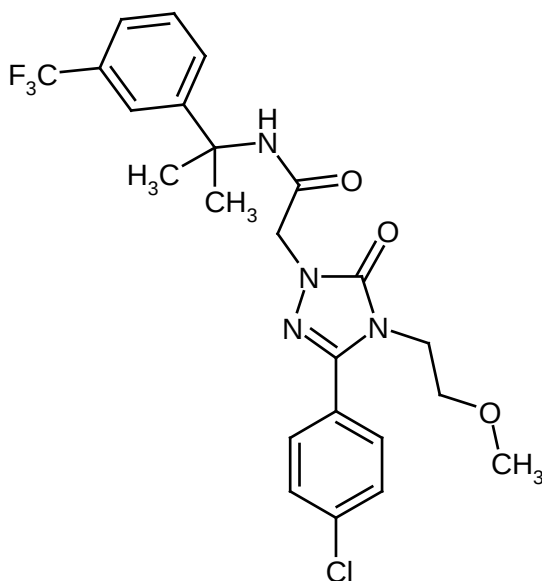
Nº de ejemplo	Estructura	T _r de CL/EM o HPLC, EM [procedimiento]
373		CL/EM: T _r = 2,60 min [8] [ESIpos]: m/z = 451 (M+H) ⁺
374		CL/EM: T _r = 3,72 min [17] [ESIpos]: m/z = 465 (M+H) ⁺
375		CL/EM: T _r = 3,72 min [17] [ESIpos]: m/z = 465 (M+H) ⁺

(continuación)

Nº de ejemplo	Estructura	T _r de CL/EM o HPLC, EM [procedimiento]
376		CL/EM: T _r = 2,51 min [7] [ESIpos]: m/z = 531 (M+H) ⁺
377		[ESIpos]: m/z = 467 (M+H) ⁺

Ejemplo 378

5 2-[3-(4-Clorofenil)-4-(2-metoxietil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]-N-1-metil-1-[3-(trifluorometil)fenil]etilacetamida



Se disponen 2,90 g (9,30 mmol) de ácido [3-(4-clorofenil)-4-(2-metoxietil)-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]acético del ejemplo 90A y 2,08 g (10,23 mmol) de 1-metil-1-[(3-trifluorometil)fenil]etilamina del ejemplo 1A en 60 ml de DMF y se añaden 1,51 g (11,2 mmol) de HOBt. Después de agitar durante 10 min, se añaden 2,32 g (12,1 mmol) de clorhidrato de EDC y se agita la mezcla durante una noche a temperatura ambiente. Para el procesamiento, se lava con agua y se seca a alto vacío. Se obtienen así 3,27 g (71 % d.t.) del compuesto objetivo.

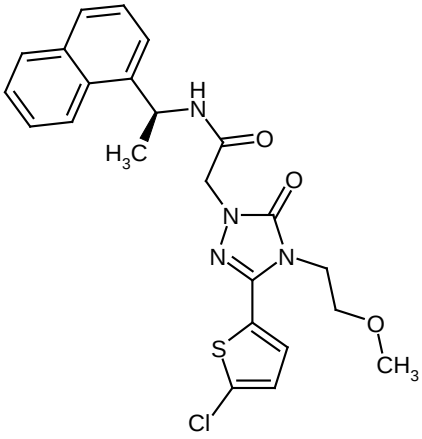
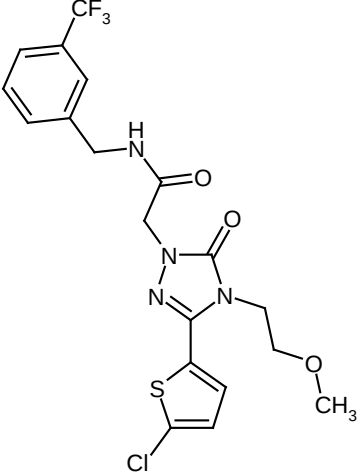
CL/EM [procedimiento 19]: $T_r = 3,60$ min; EM [ESIpos]: $m/z = 497$ (M+H)⁺

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1,60$ (s, 6H), 3,10 (s, 3H), 3,45 (t, 2H), 3,84 (t, 2H), 4,47 (s, 2H), 7,48-7,72 (m, 8H), 8,56 (s, 1H).

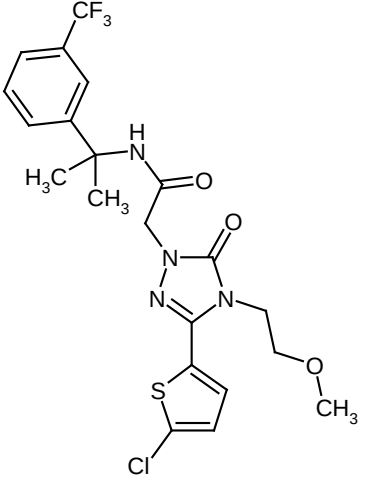
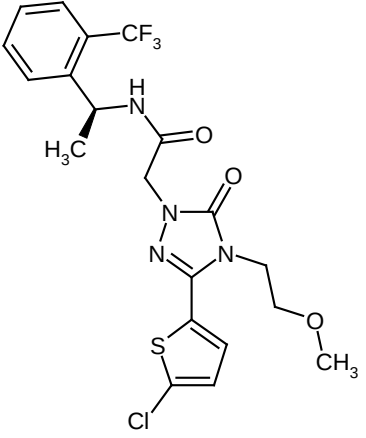
Se preparan de forma análoga los siguientes compuestos:

Nº de ejemplo	Estructura	T_r de CL/EM o HPLC, EM [procedimiento]
379		CL/EM: $T_r = 2,56$ min [8] [ESIpos]: $m/z = 483/485$ (M+H) ⁺

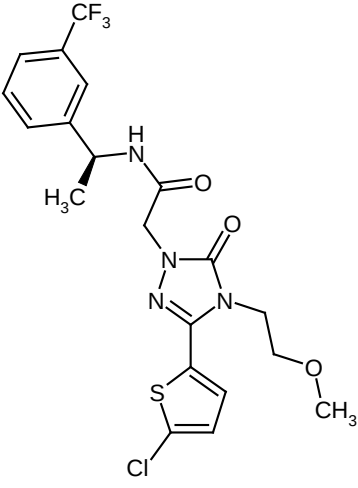
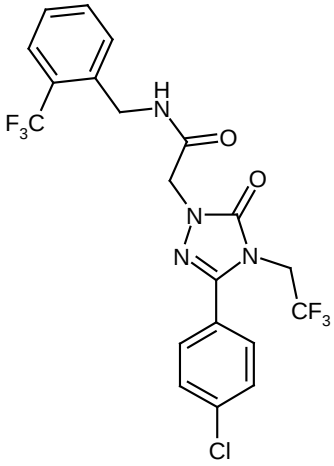
(continuación)

Nº de ejemplo	Estructura	T _r de CL/EM o HPLC, EM [procedimiento]
380	 <chem>CCOCN(CC(=O)N[C@H](C)c1ccc2ccccc2c1)c1nc(C2=CC=C(C=C2)S2=CC=CC=C2Cl)nn1</chem>	CL/EM: T _r = 2,36 min [7] [ESIpos]: m/z = 471 (M+H) ⁺
381	 <chem>COCCN(CC(=O)NCC1=CC=C(C=C1)C(F)(F)F)c1nc(C2=CC=C(C=C2)S2=CC=CC=C2Cl)nn1</chem>	CL/EM: T _r = 2,51 min [8] [ESIpos]: m/z = 475 (M+H) ⁺

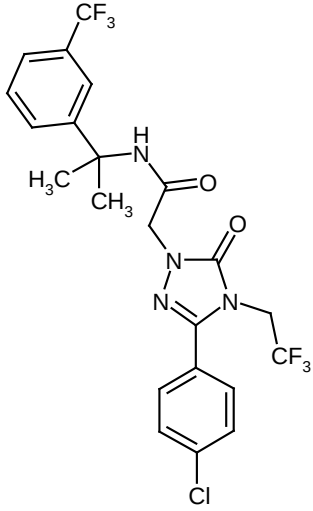
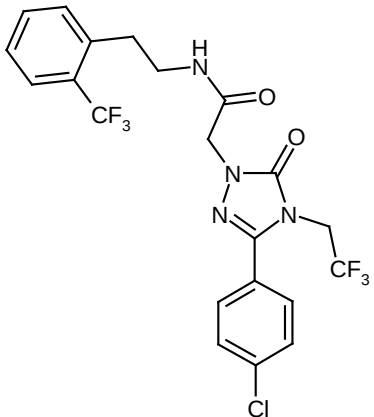
(continuación)

Nº de ejemplo	Estructura	T _r de CL/EM o HPLC, EM [procedimiento]
382		CL/EM: T _r = 3,02 min [8] [ESIpos]: m/z = 503 (M+H) ⁺
383		CL/EM: T _r = 3,66 min [17] [ESIpos]: m/z = 489 (M+H) ⁺

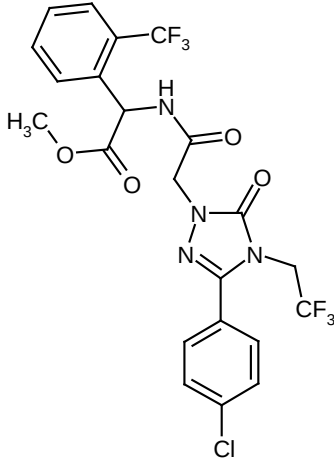
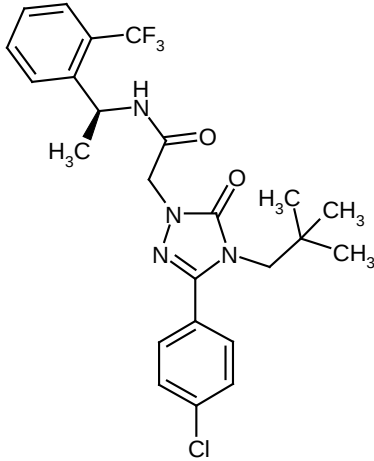
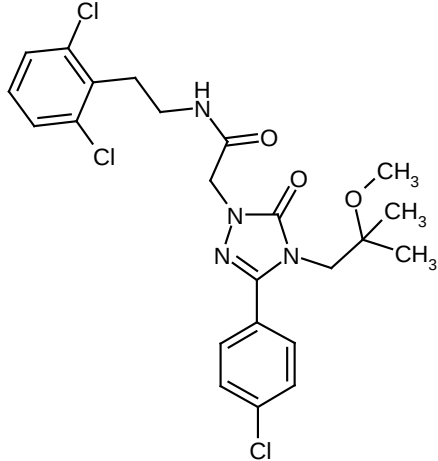
(continuación)

Nº de ejemplo	Estructura	T _r de CL/EM o HPLC, EM [procedimiento]
384		CL/EM: T _r = 3,66 min [8] [ESIpos]: m/z = 489 (M+H) ⁺
385		CL/EM: T _r = 2,59 min [8] [ESIpos]: m/z = 493 (M+H) ⁺

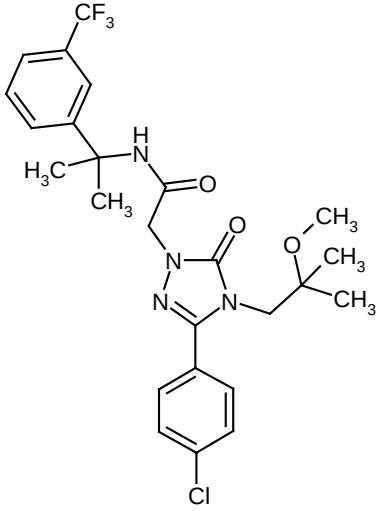
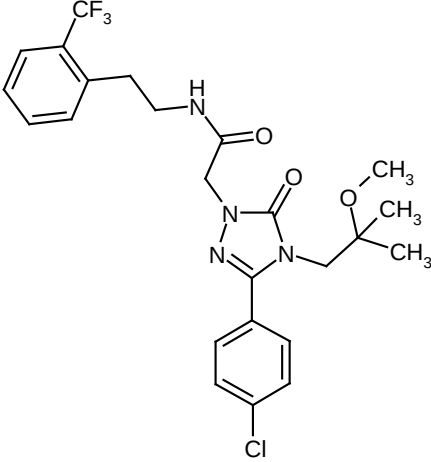
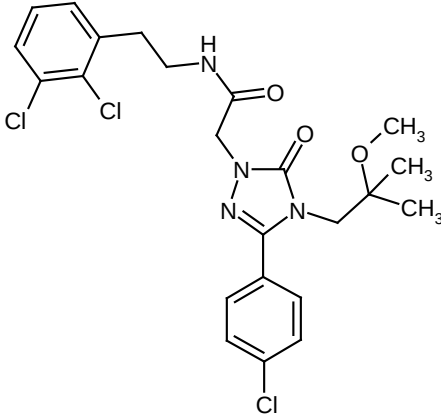
(continuación)

Nº de ejemplo	Estructura	T _r de CL/EM o HPLC, EM [procedimiento]
386	 <chem>CC1=CC=C(C=C1C(=O)N(CCC2=CC=C(C=C2)C(F)(F)F)C3=CC=C(C=C3)C(F)(F)F)C(=O)N4C=CC(=C4)C(F)(F)F</chem>	CL/EM: T _r = 3,95 min [17] [ESIpos]: m/z = 521 (M+H) ⁺
387	 <chem>CC1=CC=C(C=C1C(=O)N(CCC2=CC=C(C=C2)C(F)(F)F)C3=CC=C(C=C3)C(F)(F)F)C(=O)N4C=CC(=C4)C(F)(F)F</chem>	CL/EM: T _r = 3,82 min [17] [ESIpos]: m/z = 507 (M+H) ⁺

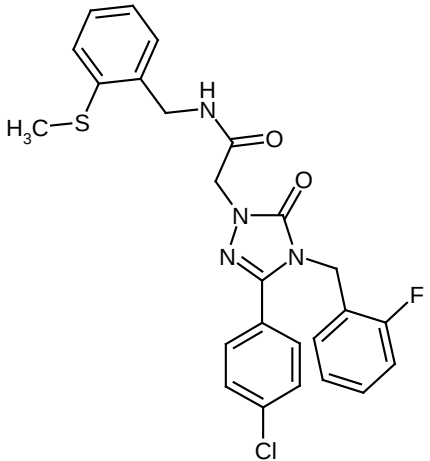
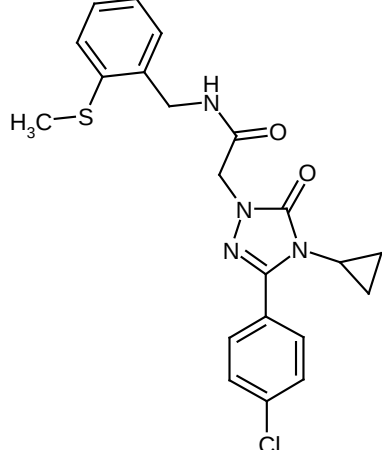
(continuación)

Nº de ejemplo	Estructura	T _r de CL/EM o HPLC, EM [procedimiento]
388		CL/EM: T _r = 3,60 min [19] [ESIpos]: m/z = 551 (M+H) ⁺
389		CL/EM: T _r = 4,02 min [17] [ESIpos]: m/z = 495 (M+H) ⁺
390		CL/EM: T _r = 3,78 min [17] [ESIpos]: m/z = 511/513 (M+H) ⁺

(continuación)

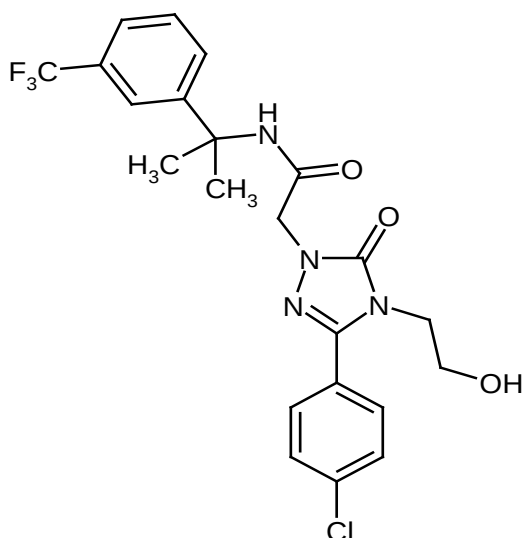
Nº de ejemplo	Estructura	T _r de CL/EM o HPLC, EM [procedimiento]
391		CL/EM: T _r = 3,91 min [17] [ESIpos]: m/z = 525 (M+H) ⁺
392		CL/EM: T _r = 3,77 min [17] [ESIpos]: m/z = 511 (M+H) ⁺
393		CL/EM: T _r = 3,64 min [19] [ESIpos]: m/z = 511/513 (M+H) ⁺

(continuación)

Nº de ejemplo	Estructura	T _r de CL/EM o HPLC, EM [procedimiento]
394		CL/EM: T _r = 2,16 min [22] [ESIpos]: m/z = 497 (M+H) ⁺
395		EM [DCI]: m/z = 429 (M+H) ⁺ , 446 (M+NH ₄) ⁺

Ejemplo 396

5 2-[3-(4-Clorofenil)-4-(2-hidroxietil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]-N-1-metil-1-[3-(trifluorometil)fenil]etilacetamida



Se disuelven 2,95 g (5,94 mmol) de 2-[3-(4-clorofenil)-4-(2-metoxietil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]-N-1-metil-1-[3-(trifluorometil)fenil]-etilacetamida del ejemplo 378 en 40 ml de triclorometano y se añaden a temperatura ambiente 6,76 ml (47,5 mmol) de yodotrimetilsilano. Se agita durante 1 h a temperatura ambiente. A continuación, se añade con enfriamiento una mezcla de 40 ml de metanol y 5,99 g (47,5 mmol) de sulfito de sodio con agitación vigorosa. Se diluye la solución de reacción con 100 ml de agua y se extrae dos veces con 50 ml de acetato de etilo cada vez. Se secan las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran al vacío. Se disuelve el producto bruto en 50 ml de isopropanol. Tras la adición de aproximadamente 50 ml de agua precipita el producto deseado. Se agita una hora a temperatura ambiente. A continuación, se separan por filtración con succión los cristales y se lavan con un poco de agua y un poco de ciclohexano. Después de secar a alto vacío, se obtienen 2,56 g (89 % d.t.) del compuesto objetivo.

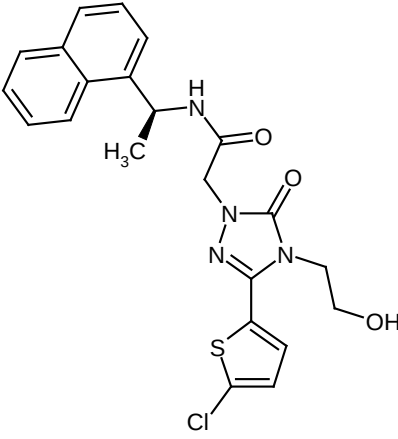
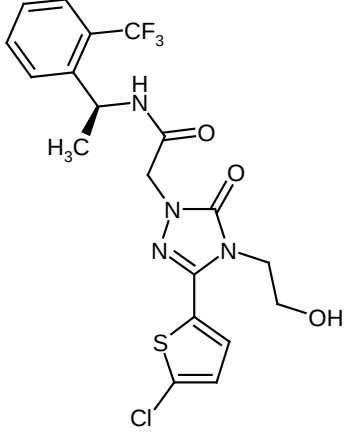
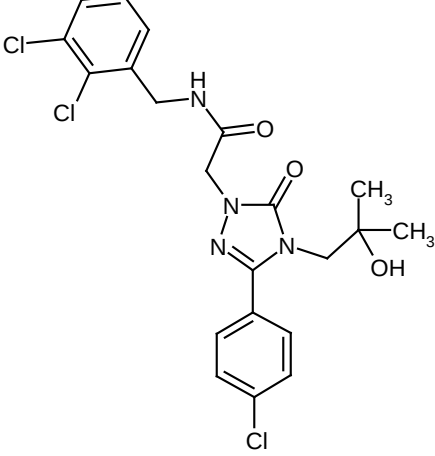
CL/EM [procedimiento 17]: $T_r = 3,45$ min; EM [ESIpos]: $m/z = 483$ ($M+H$)⁺

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1,60$ (s, 6H), 3,54 (c, 2H), 3,75 (t, 2H), 4,47 (s, 2H), 5,00 (t, 1H), 7,48-7,78 (m, 8H), 8,55 (s, 1H).

Se preparan de forma análoga los siguientes compuestos:

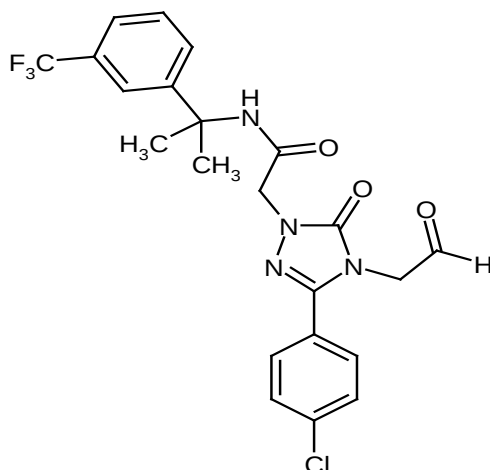
Nº de ejemplo	Estructura	T_r de CL/EM o HPLC, EM [procedimiento]
397		CL/EM: $T_r = 3,12$ min [19] [ESIpos]: $m/z = 469/471$ ($M+H$) ⁺

(continuación)

N° de ejemplo	Estructura	T _r de CL/EM o HPLC, EM [procedimiento]
398		CL/EM: T _r = 2,09 min [7] [ESIpos]: m/z = 457 (M+H) ⁺
399		CL/EM: T _r = 2,07 min [7] [ESIpos]: m/z = 475 (M+H) ⁺
400		CL/EM: T _r = 3,52 min [17] [ESIpos]: m/z = 497/499 (M+H) ⁺

Ejemplo 401

2-[3-(4-Clorofenil)-4-(2-oxoetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]-N-1-metil-1-[3-(trifluorometil)fenil]etilacetamida



Se disuelven 0,5 g (1,04 mmol) de 2-[3-(4-clorofenil)-4-(2-hidroxietil)-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]-*N*-1-metil-1-[3-(trifluorometil)fenil]-etilacetamida del ejemplo 396 en 30 ml de diclorometano y se añaden a 0 °C 0,57 g (1,35 mmol) de 1,1,1-tris(acetoxi)-1,1-dihidro-1,2-benzoyodoxol-3-(1*H*)-ona (periyodinano de Dess-Martin). Se agita durante 18 h a temperatura ambiente. Se añaden después 0,38 g (0,90 mmol) adicionales de periyodinano de Dess-Martin. Se purifica después de 3 horas la suspensión directamente mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente: diclorometano/acetato de etilo/metanol 100:100:1). Se recoge el producto así obtenido en 50 ml de acetato de etilo y se lava una vez con 50 ml de ácido clorhídrico 0,05 N. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra al vacío. Se obtienen así 0,32 g (64 % d.t.) del compuesto objetivo.

10 CL/EM [procedimiento 19]: $T_r = 3,21$ min; EM [ESIpos]: $m/z = 481$ ($M+H$)⁺

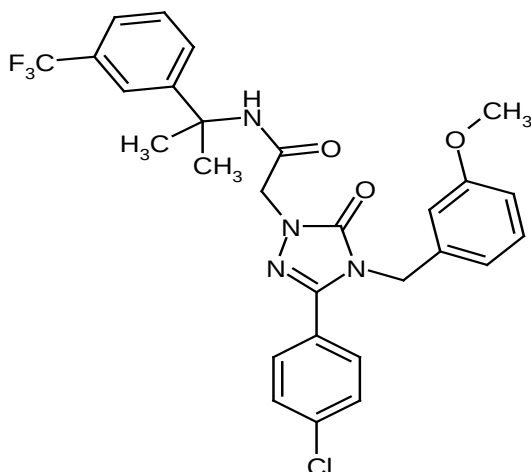
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 1,71$ (s, 6H), 4,52 (s, 2H), 4,49 (s, 2H), 6,55 (s, 1H), 7,44-7,70 (m, 8H), 9,61 (s, 1H).

Se prepara de forma análoga el compuesto siguiente:

Nº de ejemplo	Estructura	T_r de CL/EM o HPLC, EM [procedimiento]
402		CL/EM: $T_{rt} = 2,20$ min [8] [ESIpos]: $m/z = 467/469$ ($M+H$) ⁺

Ejemplo 403

15 2-[3-(4-Clorofenil)-4-(3-metoxibencil)-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]-*N*-1-metil-1-[3-(trifluorometil)fenil]etilacetamida



5 Se suspenden 75 mg (0,17 mmol) de amida del ácido 2-[3-(4-clorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]-*N*-[1-metil-1-[3-(trifluorometil)fenil]etil]-acético del ejemplo 241A con 84 mg (0,26 mmol) de carbonato de cesio en 2,5 ml de acetona y se añaden 45 mg (0,22 mmol) de cloruro de 3-metoxibencilo. Se agita durante 6 h a 50 °C y luego durante 18 h a temperatura ambiente. Se añade a la suspensión 1 ml de agua y se extrae tres veces con acetato de etilo. Se secan las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio y se filtran. Después de concentrar la fase orgánica, se purifica el producto bruto mediante HPLC preparativa [procedimiento 10]. Se obtienen así 55,6 mg (58 % d.t.) del compuesto objetivo.

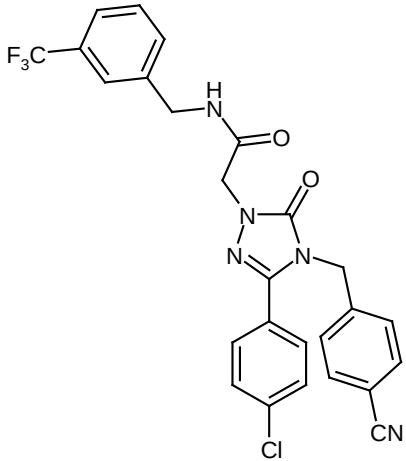
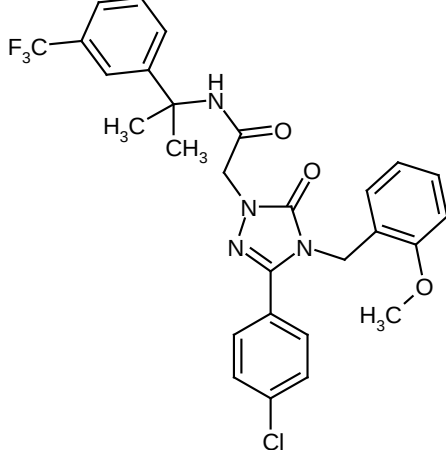
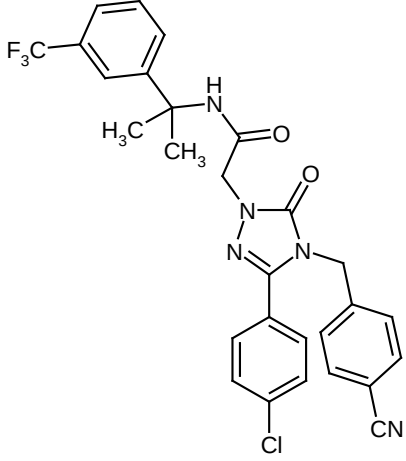
CL/EM [procedimiento 18]: T_r = 2,78 min; EM [ESIpos]: m/z = 559 ($M+H$)⁺

10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 1,60 (s, 6H), 3,60 (s, 3H), 4,54 (s, 2H), 4,95 (s, 2H), 6,59-6,64 (m, 2H), 6,75-6,80 (m, 1H), 7,18 (t, 1H), 7,46-7,72 (m, 8H), 8,58 (s, 1H).

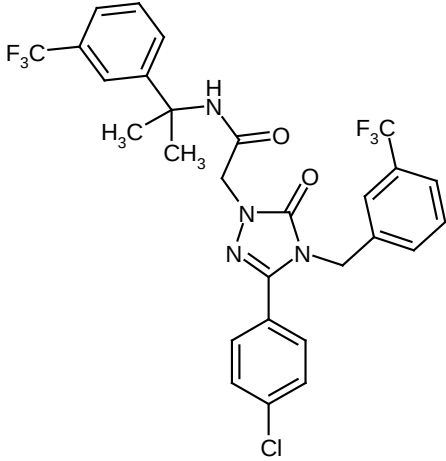
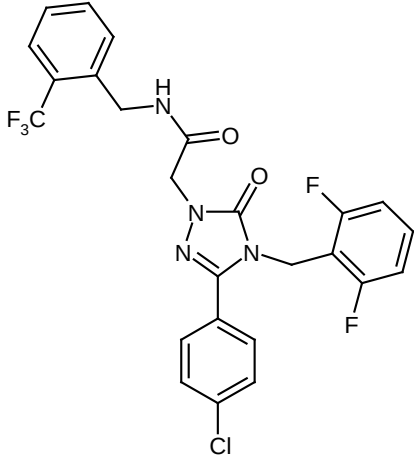
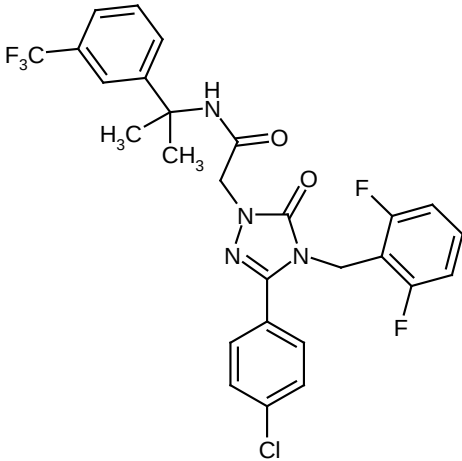
De forma análoga se preparan los siguientes compuestos:

Nº de ejemplo	Estructura	T_r de CL/EM o HPLC, EM [procedimiento]
404		CL/EM: T_r = 2,66 min [18] [ESIpos]: m/z = 531 ($M+H$) ⁺

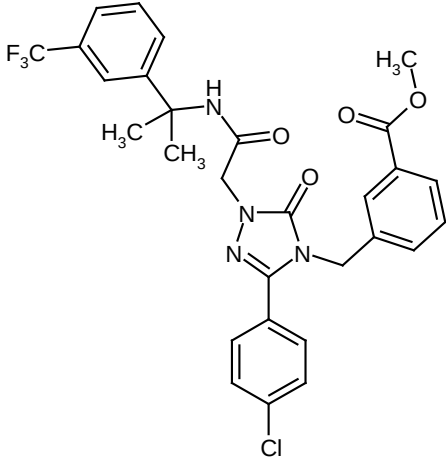
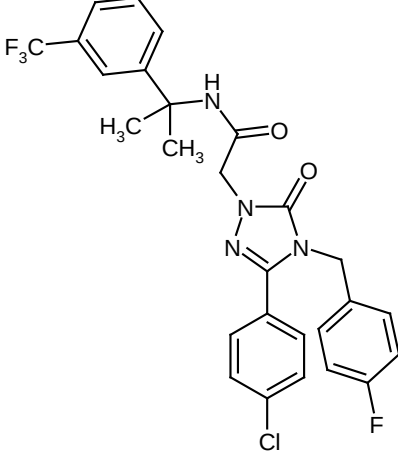
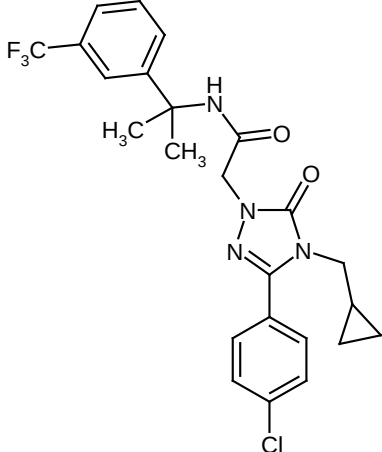
(continuación)

Nº de ejemplo	Estructura	T _r de CL/EM o HPLC, EM [procedimiento]
405		CL/EM: T _r = 2,43 min [7] [ESIpos]: m/z = 526 (M+H) ⁺
406		CL/EM: T _r = 2,73 min [7] [ESIpos]: m/z = 559 (M+H) ⁺
407		CL/EM: T _r = 2,67 min [18] [ESIpos]: m/z = 554 (M+H) ⁺

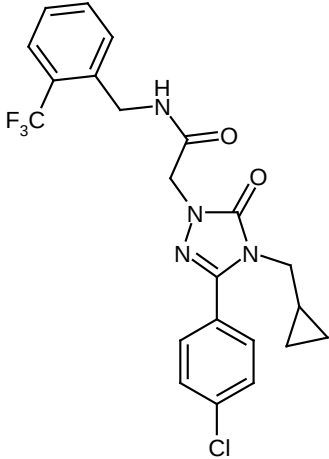
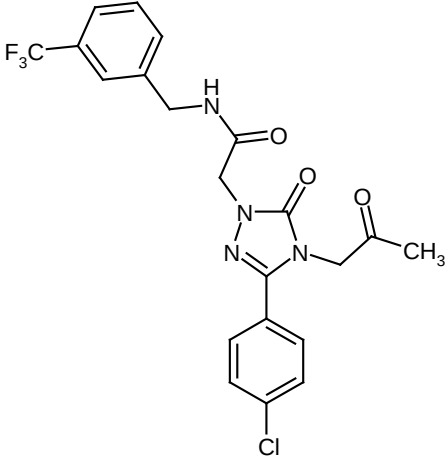
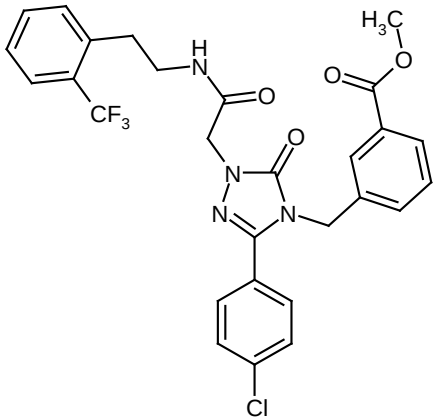
(continuación)

N° de ejemplo	Estructura	T _r de CL/EM o HPLC, EM [procedimiento]
408		CL/EM: T _r = 2,91 min [18] [ESIpos]: m/z = 597 (M+H) ⁺
409		CL/EM: T _r = 2,47 min [7] [ESIpos]: m/z = 537 (M+H) ⁺
410		CL/EM: T _r = 2,63 min [7] [ESIpos]: m/z = 565 (M+H) ⁺

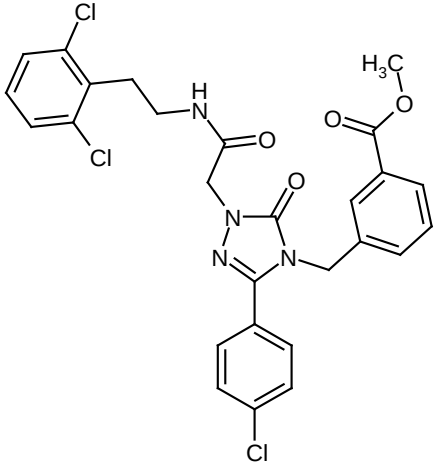
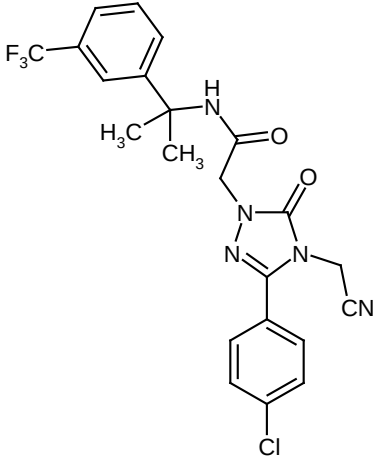
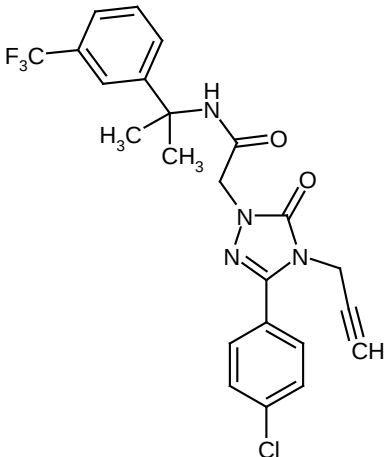
(continuación)

N° de ejemplo	Estructura	T _r de CL/EM o HPLC, EM [procedimiento]
411		CL/EM: T _r = 3,86 min [19] [ESIpos]: m/z = 587 (M+H) ⁺
412		CL/EM: T _r = 2,91 min [8] [ESIpos]: m/z = 547 (M+H) ⁺
413		CL/EM: T _r = 2,55 min [7] [ESIpos]: m/z = 493 (M+H) ⁺

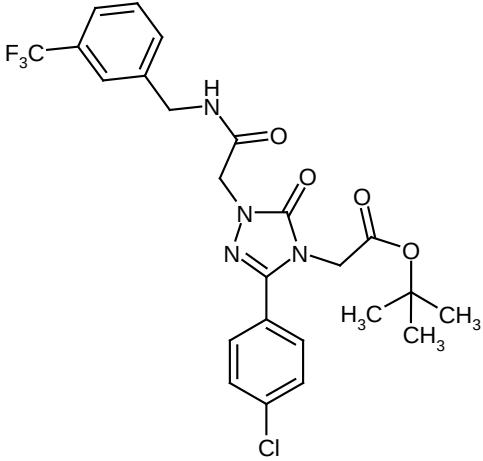
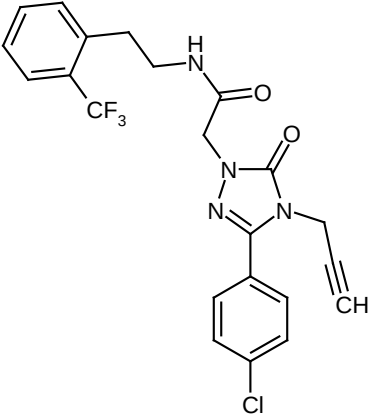
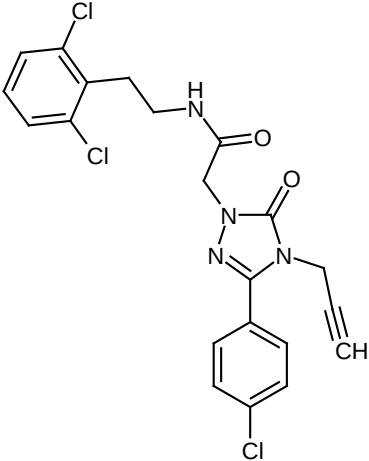
(continuación)

N° de ejemplo	Estructura	T _r de CL/EM o HPLC, EM [procedimiento]
414		CL/EM: T _r = 3,58 min [19] [ESIpos]: m/z = 465 (M+H) ⁺
415		CL/EM: T _r = 2,45 min [8] [ESIpos]: m/z = 467 (M+H) ⁺
416		CL/EM: T _r = 3,73 min [19] [ESIpos]: m/z = 573 (M+H) ⁺

(continuación)

N° de ejemplo	Estructura	T _r de CL/EM o HPLC, EM [procedimiento]
417		CL/EM: T _r = 3,94 min [19] [ESIpos]: m/z = 573/575 (M+H) ⁺
418		CL/EM: T _r = 2,61 min [8] [ESIpos]: m/z = 478 (M+H) ⁺
419		CL/EM: T _r = 3,80 min [17] [ESIpos]: m/z = 477 (M+H) ⁺

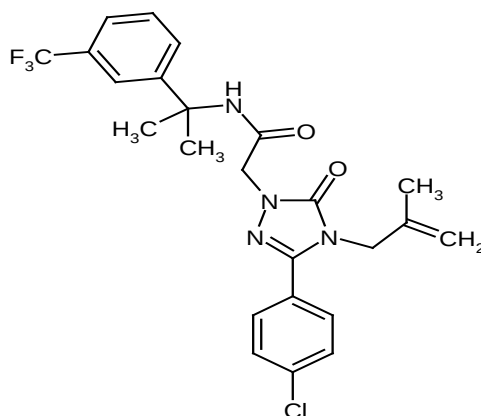
(continuación)

Nº de ejemplo	Estructura	T _r de CL/EM o HPLC, EM [procedimiento]
420		CL/EM: T _r = 2,57 min [7] [ESIpos]: m/z = 525 (M+H) ⁺
421		CL/EM: T _r = 3,66 min [17] [ESIpos]: m/z = 463 (M+H) ⁺
422		CL/EM: T _r = 3,67 min [17] [ESIpos]: m/z = 463/465 (M+H) ⁺

Ejemplo 423

5

2-[3-(4-Clorofenil)-4-(2-metilprop-2-en-1-il)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]-N-1-metil-1-[3-(trifluorometil)fenil]etilacetamida



- 5 Se suspenden 75 mg (0,17 mmol) de amida del ácido 2-[3-(4-clorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]-*N*-[1-metil-1-[3-(trifluorometil)fenil]etil]-acético del ejemplo 241A con 84 mg (0,26 mmol) de carbonato de cesio en una mezcla de 2,5 ml de acetona y 0,5 ml de DMF y se añaden 185 mg (1,12 mmol) de 1-bromo-2-fluoro-2-metilpropano. Se agita durante 18 h a 50 °C. Se añade luego a la suspensión 1 ml de agua y se extrae tres veces con acetato de etilo. Se secan las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio y se filtran. Después de concentrar, se purifica el producto bruto mediante HPLC preparativa [procedimiento 10]. Se obtienen 37,3 mg (44 % d.t.) del compuesto objetivo.

CL/EM [procedimiento 7]: $T_r = 2,56$ min; EM [ESIpos]: $m/z = 493$ (M+H)⁺

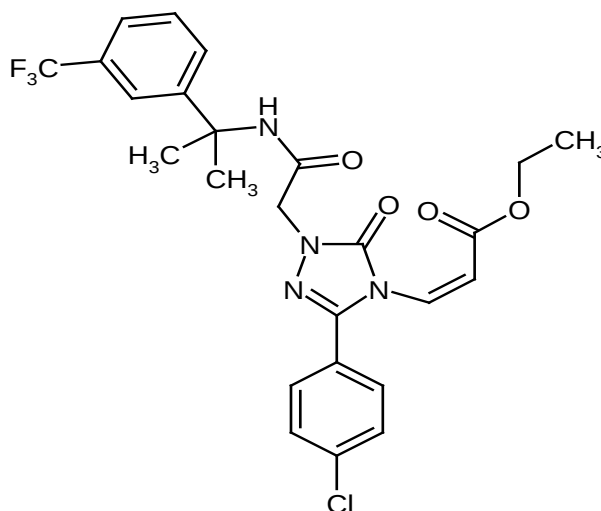
- 10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 1,60$ (s, 6H), 1,62 (s, 3H), 3,60 (s, 3H), 4,27 (s, 2H), 4,46 (s, 1H), 4,52 (s, 2H), 4,80 (s, 1H), 7,48-7,70 (m, 8H), 8,54 (s, 1H).

Se prepara de forma análoga el siguiente compuesto:

Nº de ejemplo	Estructura	T_r de CL/EM o HPLC, EM [procedimiento]
424		CL/EM: $T_r = 3,77$ min [17] [ESIpos]: $m/z = 465$ (M+H) ⁺

Ejemplo 425

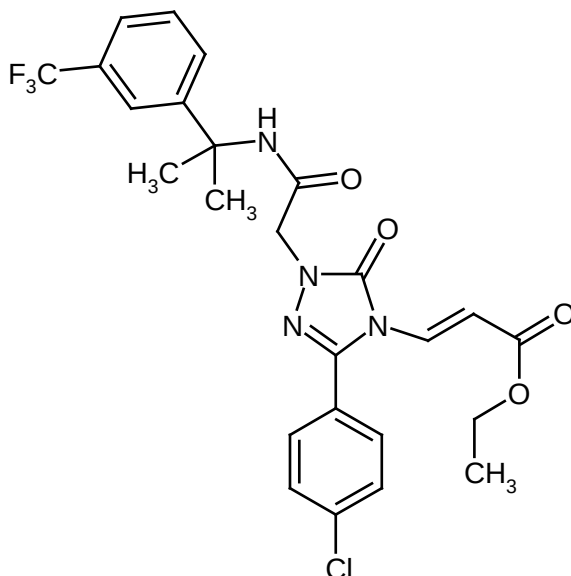
- 15 (2*Z*)-3-3-(4-Clorofenil)-1-[2-(1-metil-1-[3-(trifluorometil)fenil]etilamino)-2-oxoetil]-5-oxo-1,5-dihidro-4*H*-1,2,4-triazol-4-ilacrilato de etilo



y

Ejemplo 426

5 (2E)-3-3-(4-Clorofenil)-1-[2-(1-metil-1-[3-(trifluorometil)fenil]etilamino)-2-oxoetil]-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-ilacrilato de etilo



10 Se suspenden 75 mg (0,17 mmol) de amida del ácido 2-[3-(4-clorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]-N-[1-metil-1-[3-(trifluorometil)fenil]etil]-acético del ejemplo 241A con 84 mg (0,26 mmol) de carbonato de cesio en 2,5 ml de acetona y se añaden 40 mg (0,22 mmol) de *cis*-3-bromoacrilato de etilo. Se agita durante 18 horas a 50 °C. Se añade luego a la suspensión 1 ml de agua y se extrae tres veces con acetato de etilo. Se secan las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio y se filtran. Después de concentrar, se purifica el producto bruto mediante HPLC preparativa [procedimiento 10]. Se obtienen de forma separada el isómero Z y el isómero E del compuesto del título.

Isómero Z (ejemplo 425):

Rendimiento: 32,1 mg (35 % d.t.)

15 CL/EM [procedimiento 8]: $T_r = 2,79$ min; EM [ESIpos]: $m/z = 537$ (M+H)⁺

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1,01$ (t, 3H), 1,60 (s, 6H), 3,90 (c, 2H), 4,50 (s, 2H), 6,09 (d, 1H), 6,90 (d, 1H), 7,48-7,70 (m, 8H), 8,56 (s, 1H).

Isómero E (ejemplo 426):

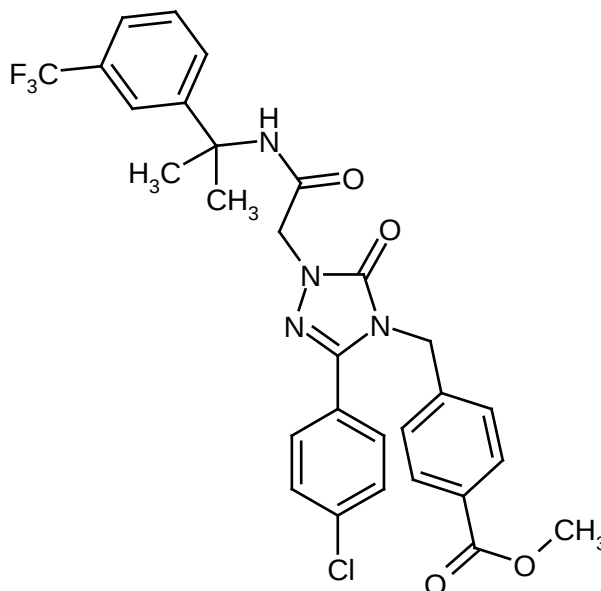
Rendimiento: 43,4 mg (49 % d.t.)

20 CL/EM [procedimiento 8]: $T_r = 2,91$ min; EM [ESIpos]: $m/z = 537$ (M+H)⁺

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 1,20 (t, 3H), 1,60 (s, 6H), 4,14 (c, 2H), 4,52 (s, 2H), 6,72 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,48-7,70 (m, 8H), 8,60 (s, 1H).

Ejemplo 427

5 4-(3-(4-Clorofenil)-1-[2-(1-metil-1-[3-(trifluorometil)fenil]etilamino)-2-oxoetil]-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-ilmetil)benzoato de metilo



10 Se suspenden 100 mg (0,23 mmol) de amida del ácido 2-[3-(4-clorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]-N-[1-metil-1-[3-(trifluorometil)-fenil]etil]acético del ejemplo 241A con 111 mg (0,34 mmol) de carbonato de cesio así como 34 mg (0,23 mmol) de yoduro de sodio en 2,5 ml de acetona y se añaden 55 mg (0,30 mmol) de 4-(clorometil)-benzoato de metilo. Se agita durante 4 h a 50 °C. Se añade luego a la suspensión 1,5 ml de agua y se extrae cuatro veces con 2 ml de acetato de etilo cada vez. Se secan las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio y se filtran. Después de concentrar, se purifica el producto bruto mediante HPLC preparativa [procedimiento 10]. Se obtienen así 56,6 mg (42 % d.t.) del compuesto objetivo.

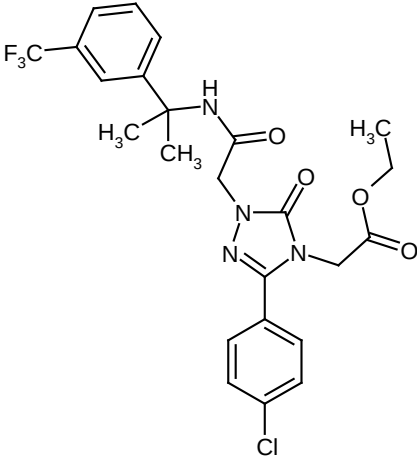
CL/EM [procedimiento 19]: T_r = 3,84 min; EM [ESIpos]: m/z = 587 ($M+H$) $^+$

15 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 1,60 (s, 6H), 3,81 (s, 3H), 4,54 (s, 2H), 5,07 (s, 2H), 7,21 (d, 2H), 7,43-7,71 (m, 8H), 7,86 (d, 2H), 8,60 (s, 1H).

Se preparan de forma análoga los siguientes compuestos:

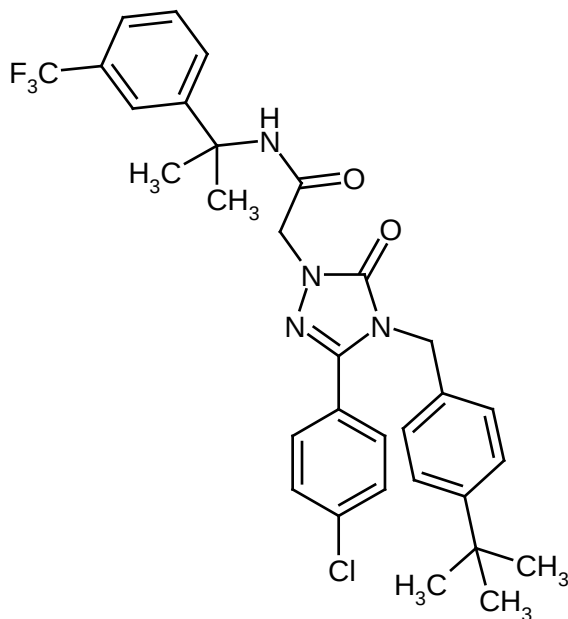
Nº de ejemplo	Estructura	T_r de CL/EM o HPLC, EM [procedimiento]
428		CL/EM: T_r = 4,14 min [19] [ESIpos]: m/z = 613 ($M+H$) $^+$

(continuación)

Nº de ejemplo	Estructura	Tr de CL/EM o HPLC, EM [procedimiento]
429		CL/EM: $T_r = 3,72 \text{ min}$ [19] [ESIpos]: $m/z = 525 \text{ (M+H)}^+$

Ejemplo 430

5 2-[4-(4-*terc*-Butilbencil)-3-(4-clorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]-*N*-1-metil-1-[3-(trifluorometil)fenil]etilacetamida

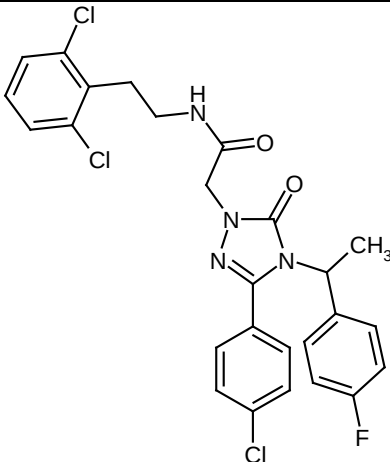
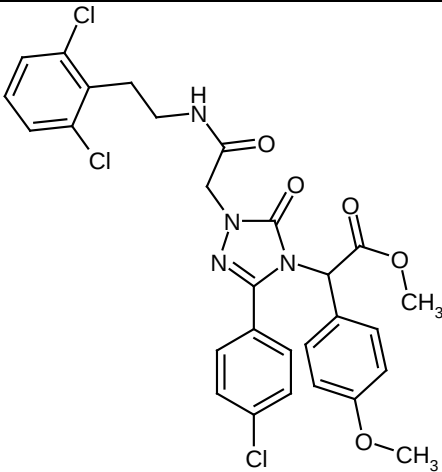


10 Se suspenden 75 mg (0,17 mmol) de amida del ácido 2-[3-(4-clorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]-*N*-[1-metil-1-[3-(trifluorometil)fenil]etil]-acético del ejemplo 241A con 84 mg (0,26 mmol) de carbonato de cesio así como 25 mg (0,17 mmol) de yoduro de sodio en 2,5 ml de DMF y se añaden 50 mg (0,22 mmol) de 1-(bromometil)-4-*terc*-butilbenceno. Se agita durante 1 h a temperatura ambiente. Se purifica la suspensión tras filtración mediante un filtro Milipore directamente mediante HPLC preparativa [procedimiento 9]. Se obtienen así 44 mg (44 % d.t.) del compuesto objetivo.

CL/EM [procedimiento 7]: $T_r = 3,09 \text{ min}$; EM [ESIpos]: $m/z = 585 \text{ (M+H)}^+$

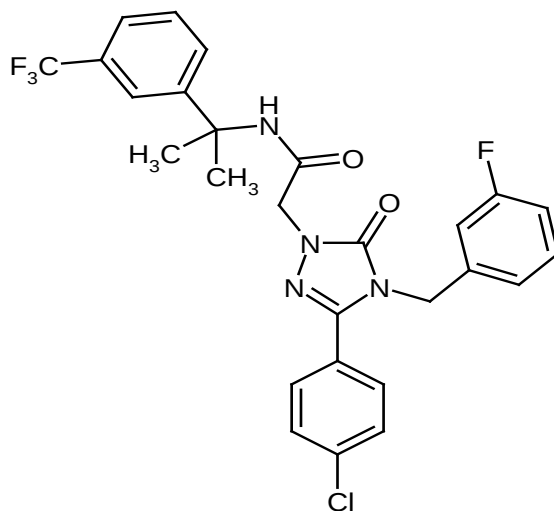
15 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 1,21 \text{ (s, 9H)}$, $1,60 \text{ (s, 6H)}$, $4,52 \text{ (s, 2H)}$, $4,94 \text{ (s, 2H)}$, $6,99 \text{ (d, 2H)}$, $7,29 \text{ (d, 2H)}$, $7,50\text{--}7,70 \text{ (m, 8H)}$, $8,59 \text{ (s, 1H)}$.

Se preparan de forma análoga los siguientes compuestos:

Nº de ejemplo	Estructura	T _r de CL/EM o HPLC, EM [procedimiento]
431		CL/EM: T _r = 3,97 min [19] [ESIpos]: m/z = 547/549 (M+H) ⁺
432		CL/EM: T _r = 3,97 min [17] [ESIpos]: m/z = 603/605 (M+H) ⁺

Ejemplo 433

2-[3-(4-Clorofenil)-4-(3-fluorobencil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]-N-1-metil-1-[3-(trifluorometil)fenil]etilacetamida



- 5 metil-1-[3-(trifluorometil)fenil]etil]-acético del ejemplo 241A en una mezcla de 0,6 ml de DMF y 1,1 ml de 1,2-dimetoxietano (DME). Se enfría hasta 0 °C y se añaden 9 mg (0,22 mmol) de hidruro de sodio. Después de 10 min, se añaden 45 mg (0,51 mmol) de bromuro de litio y se agita durante 15 minutos a temperatura ambiente. Se añaden a continuación 42 mg (0,22 mmol) de bromuro de 3-fluorobencilo, disueltos en 0,3 ml de DME, y se agita la mezcla durante 5 h a 75 °C. Se diluye luego la mezcla de reacción con acetato de etilo, se filtra con un cartucho de gel de sílice/Extrelut, se lava posteriormente con éster etílico de ácido acético y se concentra al vacío. Se recoge el producto bruto en acetonitrilo y se purifica mediante HPLC preparativa [procedimiento 10]. Se obtienen así 68 mg (72 % d.t.) del compuesto objetivo.

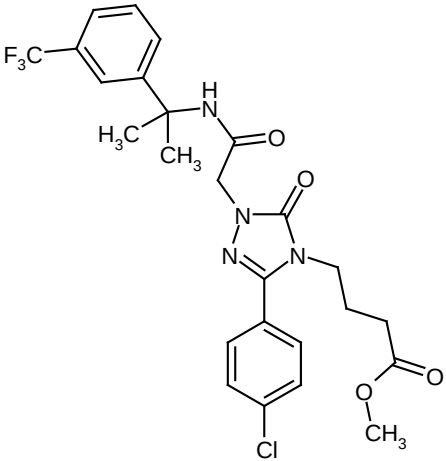
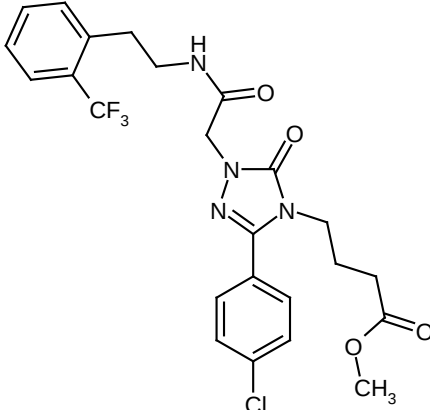
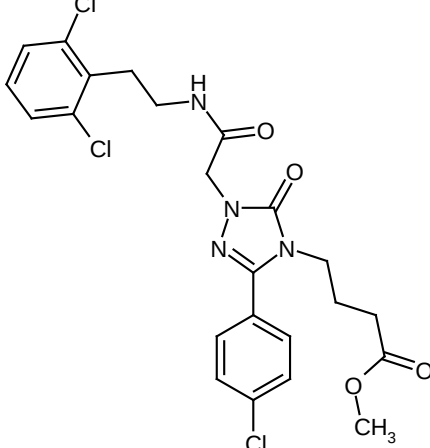
CL/EM [procedimiento 8]: $T_r = 2,91$ min; EM [ESIpos]: $m/z = 547$ (M+H)⁺

- 10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1,60$ (s, 6H), 4,54 (s, 2H), 4,99 (s, 2H), 6,85-6,95 (m, 2H), 7,02-7,11 (m, 1H), 7,28-7,36 (m, 1H), 7,45-7,72 (m, 8H), 8,60 (s, 1H).

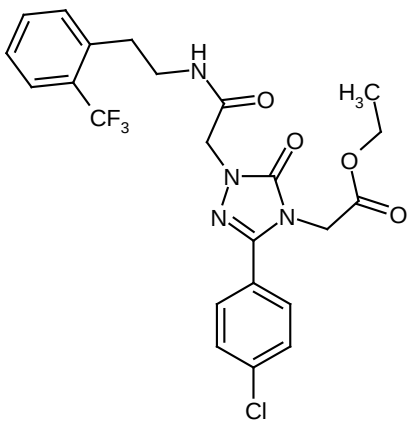
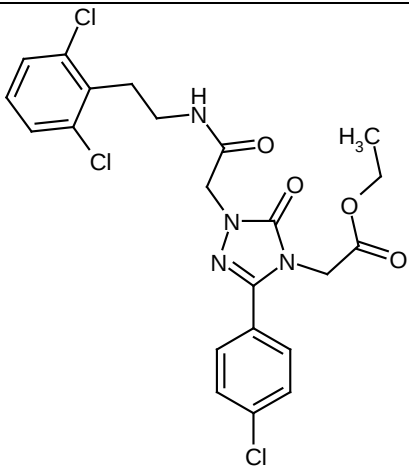
Se preparan de forma análoga los siguientes compuestos:

Nº de ejemplo	Estructura	T_r de CL/EM o HPLC, EM [procedimiento]
434		CL/EM: $T_r = 4,15$ min [17] [ESIpos]: $m/z = 561$ (M+H) ⁺
435		CL/EM: $T_r = 3,90$ min [19] [ESIpos]: $m/z = 575$ (M+H) ⁺

(continuación)

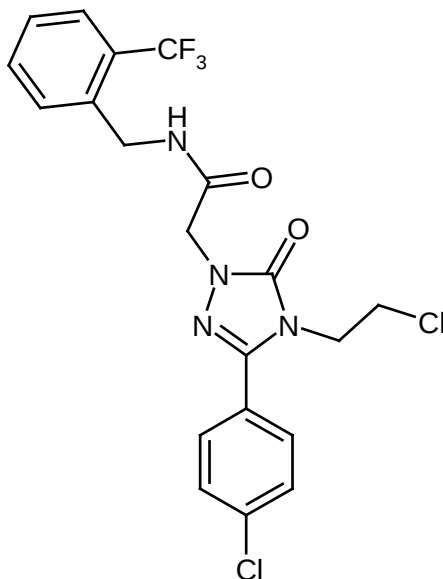
N° de ejemplo	Estructura	T _r de CL/EM o HPLC, EM [procedimiento]
436		CL/EM: T _r = 2,66 min [8] [ESIpos]: m/z = 539 (M+H) ⁺
437		CL/EM: T _r = 3,65 min [17] [ESIpos]: m/z = 525 (M+H) ⁺
438		CL/EM: T _r = 3,66 min [17] [ESIpos]: m/z = 525/527 (M+H) ⁺

(continuación)

Nº de ejemplo	Estructura	T _r de CL/EM o HPLC, EM [procedimiento]
439		CL/EM: T _r = 2,63 min [8] [ESIpos]: m/z = 511 (M+H) ⁺
440		CL/EM: T _r = 2,65 min [8] [ESIpos]: m/z = 511/513 (M+H) ⁺

Ejemplo 441

2-[4-(2-Cloroetil)-3-(4-clorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]-N-[2-(trifluorometil)bencil]acetamida



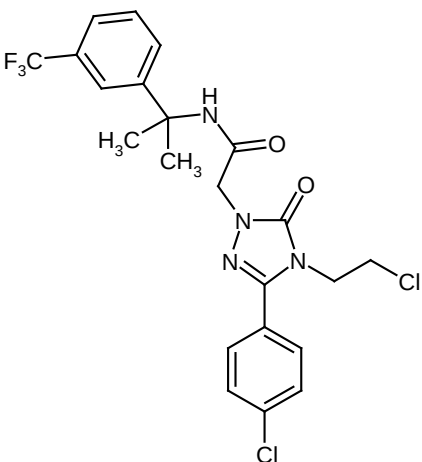
5 Se disuelven 500 mg (1,01 mmol) de 2-[3-(4-clorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]-N-[2-(trifluoro-

metil)bencil]acetamida del ejemplo 243A con 230 mg (1,01 mmol) de cloruro de benciltriethylamonio en 10 ml de tolueno. Se añade a continuación una solución de 658 mg (2,02 mmol) de carbonato de cesio, disuelta en 1,0 ml de agua y se agita vigorosamente la mezcla durante 30 minutos a temperatura ambiente. Después de la adición de 1,92 g (10,13 mmol) de 1-yodo-2-cloroetano, se calienta a 80 °C con fuerte agitación durante 7 h. Se diluye luego la suspensión con acetato de etilo y se lava una vez con agua, tiosulfato de sodio al 10 % y solución saturada de cloruro de amonio. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se filtra y concentra al vacío. La purificación del producto bruto se realiza mediante HPLC preparativa [procedimiento 9]. Se obtienen así 195 mg (41 % d.t.) del compuesto objetivo.

CL/EM [procedimiento 7]: $T_r = 2,31$ min; EM [ESIpos]: $m/z = 473/475$ ($M+H$)⁺

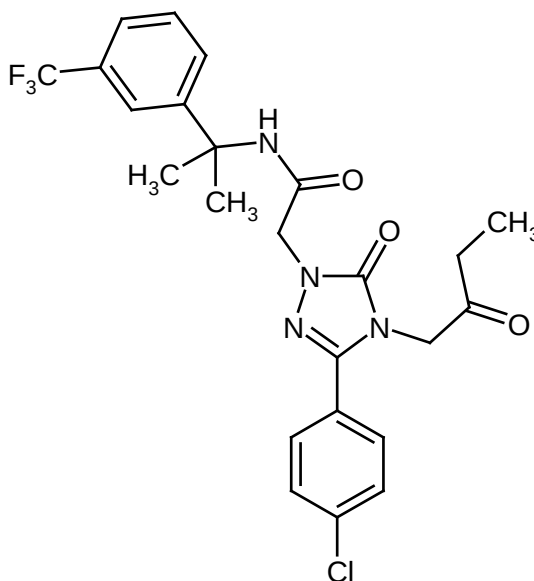
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 3,79$ (t, 2H), 4,10 (t, 3H), 4,50 (d, 2H), 4,56 (d, 2H), 4,99 (s, 2H), 6,85-6,95 (m, 2H), 7,50 (t, 1H), 7,52-7,73 (m, 7H), 8,70 (t, 1H).

Se prepara de forma análoga el siguiente compuesto:

Nº de ejemplo	Estructura	T _r de CL/EM o HPLC, EM [procedimiento]
442		CL/EM: $T_r = 2,64$ min [8] [ESIpos]: $m/z = 501/503$ ($M+H$) ⁺

Ejemplo 443

2-[3-(4-Clorofenil)-5-oxo-4-(2-oxobutil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]-N-1-metil-1-[3-(trifluorometil)fenil]etilacetamida



Se suspenden 94 mg (0,21 mmol) de amida del ácido 2-[3-(4-clorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]-N-[1-metil-1-[3-(trifluorometil)fenil]etil]-acético del ejemplo 241A con 97,7 mg (0,30 mmol) de carbonato de cesio en 2,5 ml de DMF y se añaden 50 mg (0,30 mmol) de 1-bromo-2-butanona (al 90 %). Se agita durante 3 h a 75 °C. Se diluye luego la suspensión con 10 ml de acetato de etilo y se lava dos veces con 5 ml cada vez de agua, así como una vez con 5 ml de solución saturada de cloruro de sodio. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se filtra. Después de concentrar, se purifica el producto bruto por medio de cromatografía en capa fina preparativa en gel de

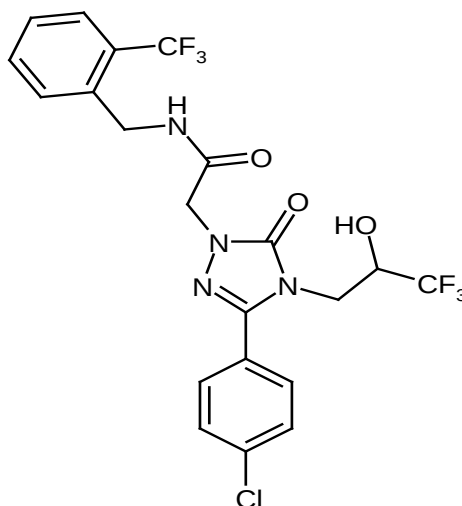
sílice (eluyente: diclorometano/metanol 10:1). Se obtienen así 64,8 mg (59 % d.t.) del compuesto objetivo.

CL/EM [procedimiento 19]: $R_t = 3,66$ min; EM [ESIpos]: $m/z = 509$ (M+H)⁺

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 0,88$ (t, 3H), 1,60 (s, 6H), 2,50 (c, 2H), 4,49 (s, 2H), 4,77 (s, 2H), 6,59-6,64 (m, 2H), 6,75-6,80 (m, 1H), 7,18 (t, 1H), 7,46-7,72 (m, 8H), 8,55 (s, 1H).

5 Ejemplo 444

2-[3-(4-Clorofenil)-5-oxo-4-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]-N-[2-(trifluorometil)bencil]acetamida



10 Se disponen 100 mg (0,24 mmol) de 2-[3-(4-clorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]-N-[2-(trifluoro-
metil)bencil]-acetamida del ejemplo 243A con 119 mg (0,37 mmol) de carbonato de cesio en 0,6 ml de DMSO y se
añaden 137 mg (1,22 mmol) de 1,1,1-trifluoro-2,3-epoxipropano. Se agita durante 3 h a 120 °C. A continuación se
añaden de nuevo 137 mg (1,22 mmol) de 1,1,1-trifluoro-2,3-epoxipropano y se agita durante 1 hora adicional a
120 °C. Se enfría luego la suspensión hasta temperatura ambiente, se diluye con acetato de etilo y se lava tres
15 veces con solución saturada de cloruro de amonio. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se filtra y se
concentra al vacío. Se purifica el producto bruto mediante HPLC preparativa [procedimiento 10]. Se obtienen así
30,6 mg (24 % d.t.) del compuesto objetivo.

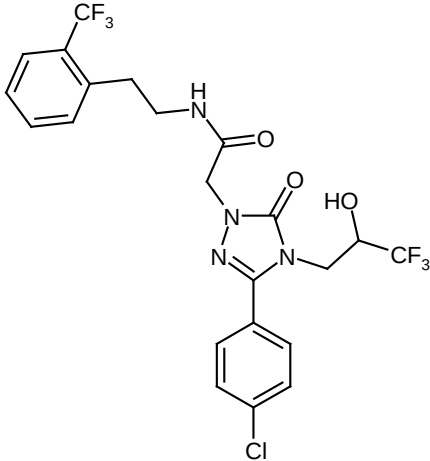
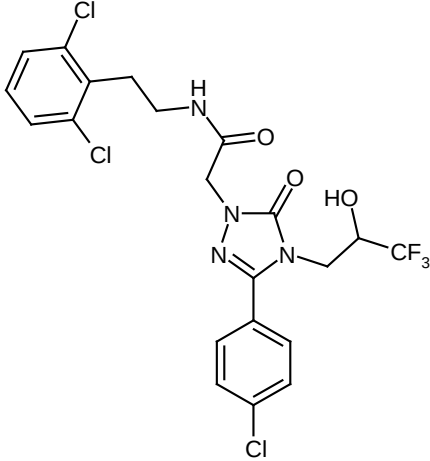
CL/EM [procedimiento 17]: $T_r = 3,69$ min; EM [ESIpos]: $m/z = 523$ (M+H)⁺

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 3,83$ (dd, 1H), 3,98 (dd, 1H), 4,30 (m, 1H), 4,47-4,60 (m, 4H), 6,90 (d, 1H), 7,46-
7,81 (m, 8H), 8,70 (t, 1H).

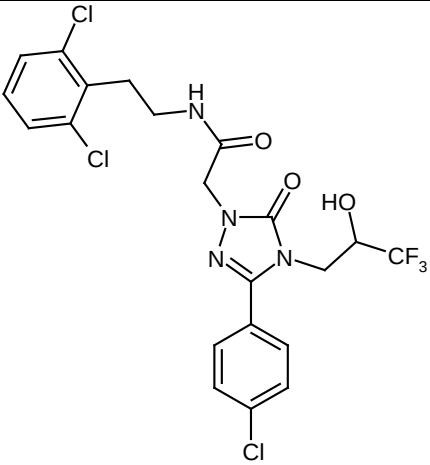
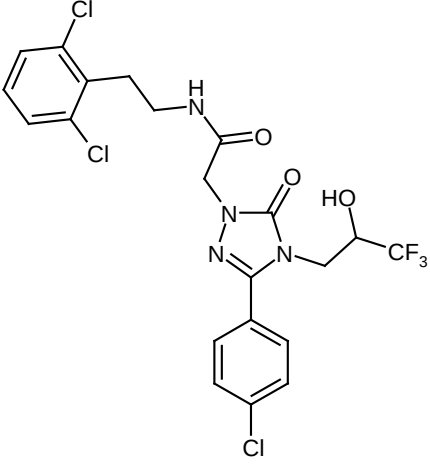
20 Se preparan de forma análoga los siguientes compuestos:

Nº de ejemplo	Estructura	T_r de CL/EM o HPLC, EM [procedimiento]
445		CL/EM: $T_r = 3,54$ min [17] [ESIpos]: $m/z = 527$ (M+H) ⁺

(continuación)

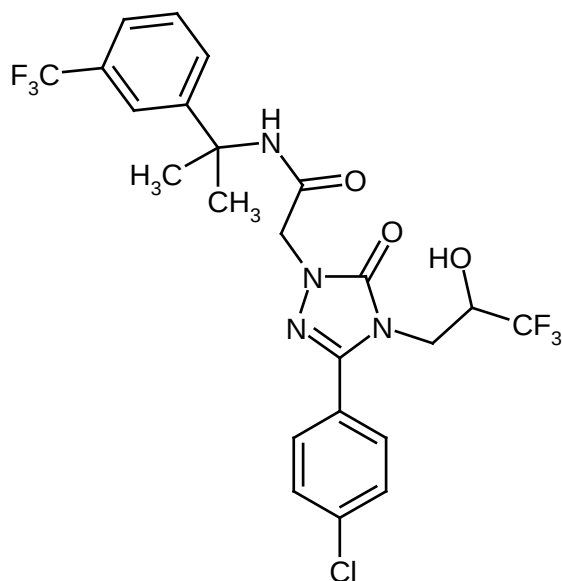
Nº de ejemplo	Estructura	T _r de CL/EM o HPLC, EM [procedimiento]
446		CL/EM: T _r = 3,78 min [17] [ESIpos]: m/z = 537 (M+H) ⁺
447		CL/EM: T _r = 2,67 min [8] [ESIpos]: m/z = 537/539 (M+H) ⁺

Mediante HPLC preparativa en fase quirál [Daicel Chiralcel OD-H, 5 µm, 250 mm x 20 mm; eluyente: isohexano/isopropanol 3:1; caudal: 15 ml/min; temperatura: 30 °C; detección UV: 220 nm], se separa el racemato del ejemplo 447 en los enantiómeros (véanse los ejemplos 448 y 449). Se determina como sigue la rotación específica α_D para los enantiómeros [polarímetro 341 de Perkin-Elmer; longitud de onda: 589 nm; disolventes. metanol; grosor de capa: 100 mm]:

N° de ejemplo	Estructura	Rotación específica α_D
448	 (Enantiómero 1)	$-8,0^\circ$ (c = 0,16 mg/100 ml; 20,5 °C)
449	 (Enantiómero 2)	$+6,1^\circ$ (c = 0,315 mg/100 ml; 20,3 °C)

Ejemplo 450

2-[3-(4-Clorofenil)-5-oxo-4-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]-N-{1-metil-1-[3-(trifluorometil)fenil]etil}acetamida (*racemato*)



A 3,61 g (8,23 mmol) de amida del ácido 2-[3-(4-clorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]-N-[1-metil-1-[3-(trifluorometil)fenil]etil]-acético del ejemplo 241A se añaden 3,75 g (11,52 mmol) de carbonato de cesio disueltos en 20 ml de DMF y con 2,22 g (11,52 mmol) de 1,1,1-trifluoro-2,3-epoxipropano. Se agita durante 2,5 h a 75 °C. Se diluye luego la suspensión con 30 ml de acetato de etilo y se lava dos veces con 20 ml de agua cada vez. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se filtra. Después de concentrar, se purifica el producto bruto por medio de cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo en primer lugar 5:1, luego 1:1). Se obtienen así 3,14 g (69 % d.t.) del compuesto objetivo.

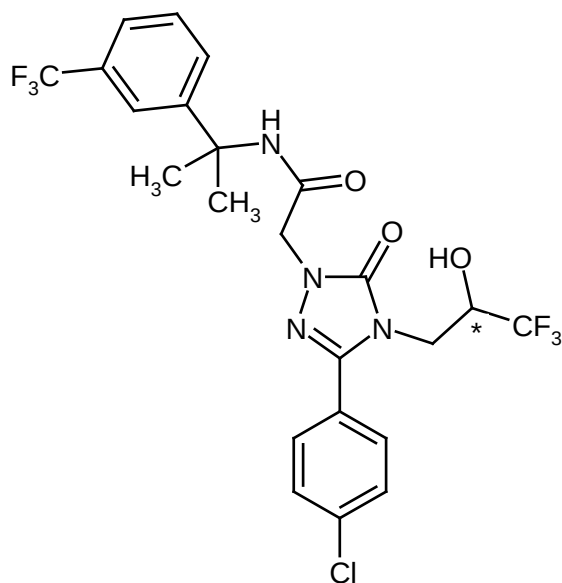
CL/EM [procedimiento 8]: $T_r = 2,75$ min; EM [ESIpos]: $m/z = 551$ (M+H)⁺

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 1,72$ (s, 6H), 3,99 (dd, 1H), 4,06 (dd, 1H), 4,41-4,58 (m, 3H), 4,85 (m, 1H), 6,45 (s, 1H), 7,40-7,63 (m, 8H).

Mediante HPLC preparativa en fase quiral [Daicel Chiralpak AD-H, 5 μ m, 250 mm x 20 mm; eluyente: isohexano/isopropanol 85:15; flujo: 15 ml/min; temperatura: 40 °C; detección UV: 220 nm], se separa el racemato del ejemplo 450 en los enantiómeros (véanse los ejemplos 451 y 452):

Ejemplo 451

2-[3-(4-Clorofenil)-5-oxo-4-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]-N-[1-metil-1-[3-(trifluorometil)fenil]etil]acetamida (*enantiómero 1*)



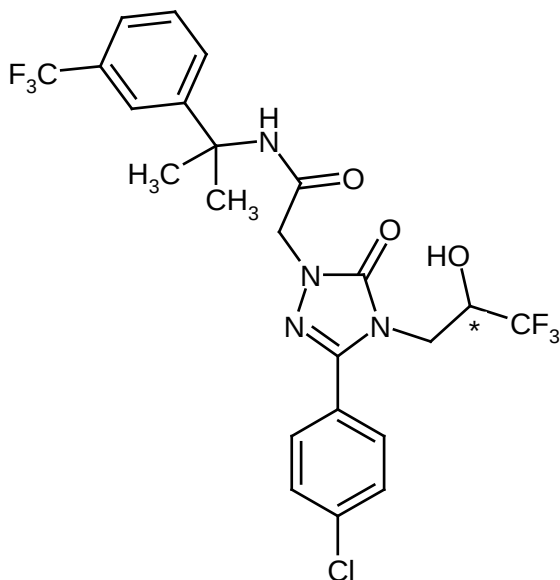
Rendimiento: 1,31 g (29 % d.t.)

$T_r = 4,02$ min [Daicel Chiralpak AD-H, 5 μ m, 250 mm x 4.6 mm; eluyente: isohexano/isopropanol 85:15; flujo: 1,0

ml/min; temperatura: 40 °C; detección UV: 220 nm].

Ejemplo 452

2-[3-(4-Clorofenil)-5-oxo-4-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]-*N*-{1-metil-1-[3-(trifluorometil)fenil]etil}acetamida (*enantiómero 2*)



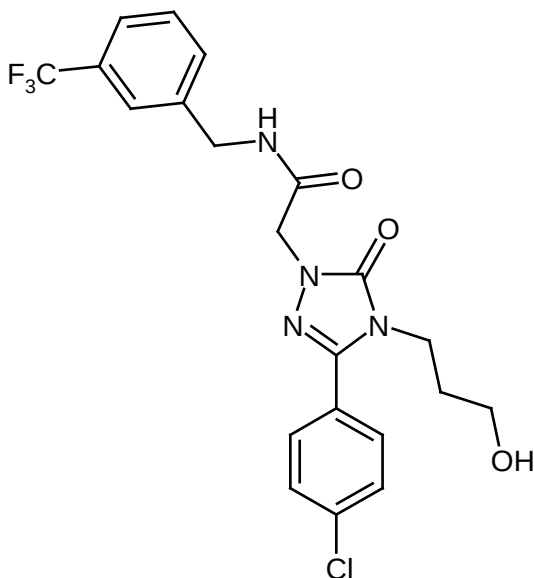
5

Rendimiento: 1,20 g (26 % d.t.)

T_r = 4,71 min [Daicel Chiralpak AD-H, 5 μ m, 250 mm x 4,6 mm; eluyente: isohexano/isopropanol 85:15; flujo: 1,0 ml/min; temperatura: 40 °C; detección UV: 220 nm].

Ejemplo 453

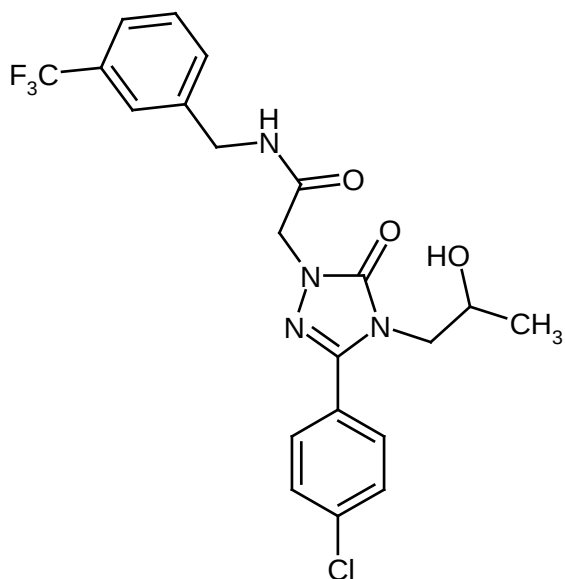
10 2-[3-(4-Clorofenil)-4-(3-hidroxipropil)-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]-*N*-[3-(trifluorometil)bencil]acetamida



y

Ejemplo 454

2-[3-(4-Clorofenil)-4-(2-hidroxipropil)-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]-*N*-[3-(trifluoro-metil)bencil]acetamida



Se disuelven 100 mg (0,22 mmol) de 2-[4-alil-3-(4-clorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]-N-[3-(trifluorometil)bencil]acetamida del ejemplo 372 en 5 ml de THF y se añaden a 0 °C 0,67 ml de una solución 1 M de complejo borano-THF en THF. Se agita durante 18 h a temperatura ambiente. Se enfría luego la solución de reacción hasta 0 °C y se añaden 4,5 ml de una lejía de sosa al 10 %, así como 4,5 ml de una solución de peróxido de hidrógeno al 30 %. Después de 3 h de agitación, se añade la mezcla a 10 ml de agua y se extrae tres veces con 15 ml de acetato de etilo cada vez. Se lavan las fases orgánicas combinadas con 5 ml de solución de tiosulfato de sodio al 10 % y 5 ml de solución saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran al vacío. Se purifica el producto bruto mediante HPLC preparativa [procedimiento 10]. Se obtienen de forma separada los dos alcoholes isoméricos.

Ejemplo 453:

Rendimiento: 20 mg (19 % d.t.)

CL/EM [procedimiento 18]: $T_r = 2,18$ min; EM [ESIpos]: $m/z = 469$ ($M+H$)⁺

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1,68$ (quin, 2H), 3,27-3,40 (m, 2H), 3,80 (t, 2H), 4,41 (d, 2H), 4,45-4,56 (m, 3H), 7,52-7,73 (m, 8H), 8,68 (t, 1H).

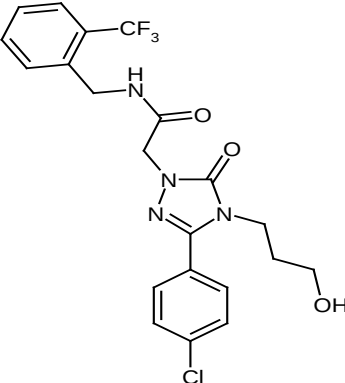
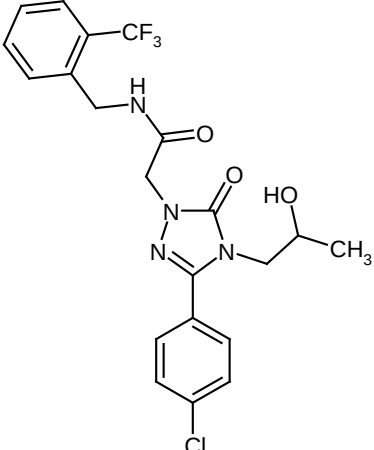
Ejemplo 454:

Rendimiento: 13 mg (13 % d.t.)

CL/EM [procedimiento 18]: $T_r = 2,18$ min; EM [ESIpos]: $m/z = 469$ ($M+H$)⁺

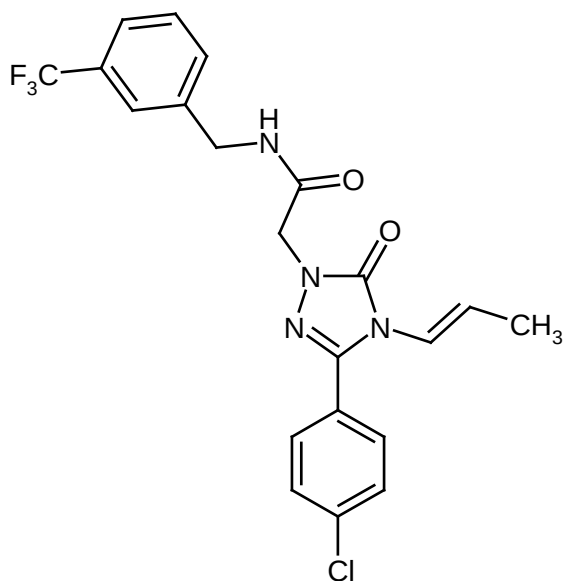
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1,0$ (d, 3H), 3,52-3,68 (m, 2H), 3,86 (m, 1H), 4,36-4,56 (m, 4H), 5,04 (d, 1H), 7,51-7,67 (m, 6H), 7,80 (d, 2H), 8,68 (t, 1H).

Se preparan de forma análoga los siguientes compuestos:

N° de ejemplo	Estructura	T _r de CL/EM o HPLC, EM [procedimiento]
455		CL/EM: T _r = 2,28 min [8] [ESIpos]: m/z = 469 (M+H) ⁺
456		CL/EM: T _r = 2,33 min [8] [ESIpos]: m/z = 469 (M+H) ⁺

Ejemplo 457

2-{3-(4-Clorofenil)-5-oxo-4-[(1E)-prop-1-en-1-il]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il}-N-[3-(trifluorometil)bencil]acetamida



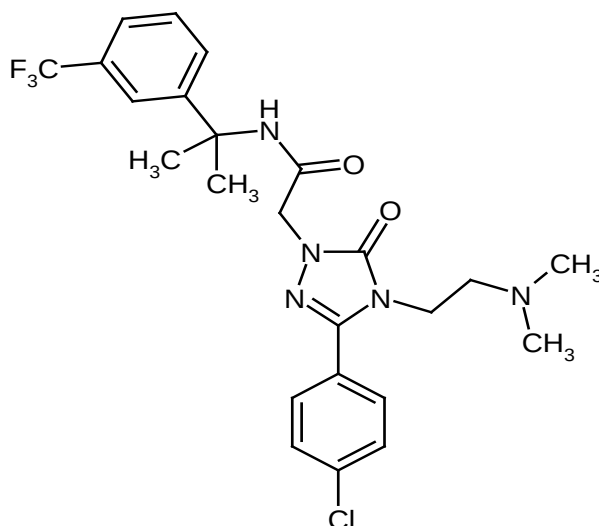
Se disuelven 22 mg (0,047 mmol) de 2-[3-(4-clorofenil)-4-(2-hidroxipropil)-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]-*N*-[3-(trifluorometil)bencil]-acetamida del ejemplo 454 en 1 ml de piridina y se añaden a temperatura ambiente 9,6 mg (0,084 mmol) de cloruro de ácido metanosulfónico. Se agita durante 2 h a temperatura ambiente. A continuación, se diluye con 5 ml de acetato de etilo y se lava tres veces con 5 ml de ácido clorhídrico 1 N cada vez. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra al vacío. Se disuelve el residuo en 1 ml de metanol seco, se añaden 20 mg (0,94 mmol) de metanolato de sodio y se agita durante 18 h a temperatura ambiente. Para que se complete la reacción, se añaden 81 mg (0,38 mmol) adicionales de metanolato de sodio y se agita a temperatura ambiente de nuevo durante 48 horas. Se neutraliza la mezcla con 0,5 ml de ácido clorhídrico 1 N y se purifica directamente mediante HPLC preparativa [procedimiento 10]. Se obtienen así 4,8 mg (23 % d.t.) del compuesto objetivo.

CL/EM [procedimiento 8]: $T_r = 2,66$ min; EM [ESIpos]: $m/z = 451$ ($M+H$)⁺

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 1,80$ (d, 3H), 4,55 (d, 2H), 4,62 (s, 2H), 6,19-6,34 (m, 3H), 6,67 (m, 1H), 7,43-7,59 (m, 8H).

Ejemplo 458

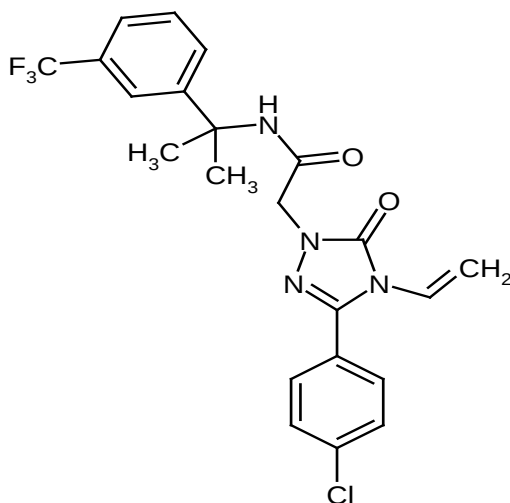
2-[3-(4-Clorofenil)-4-[2-(dimetilamino)etil]-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]-*N*-[1-metil-1-[3-(trifluorometil)fenil]etil]acetamida



y

Ejemplo 459

2-[3-(4-Clorofenil)-5-oxo-4-vinil-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]-*N*-[1-metil-1-[3-(trifluorometil)fenil]etil]acetamida



Se disuelven 35 mg (0,07 mmol) de 2-[4-(2-cloroetil)-3-(4-clorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]-*N*-[1-metil-1-[3-(trifluorometil)fenil]etil]-acetamida del ejemplo 442 en 0,7 ml de DMF y se añaden a temperatura ambiente 127 mg (1,56 mmol) de clorhidrato de dimetilamina, 10,5 mg (0,07 mmol) de yoduro de sodio, así como 106 mg (0,77

- 5 mmol) de carbonato de potasio. Se agita durante 24 h a 100 °C en recipiente cerrado. Después de enfriar, se diluye con 5 ml de agua y se extrae dos veces con 5 ml de acetato de etilo cada vez. Se secan las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran al vacío. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente: ciclohexano/éster etílico de ácido acético 1:1) proporciona en primer lugar el derivado 4-vinílico (ejemplo 459). Mediante elución adicional con diclorometano/solución metanólica de amoníaco 7 N (10:1), se obtiene el derivado 4-[2-(dimetilamino)etílico] (ejemplo 458), que se purifica adicionalmente mediante cromatografía en capa fina preparativa (eluyente: diclorometano/acetato de etilo/solución metanólica de amoníaco 7 N 10:10:0,5).

Ejemplo 458:

- 10 Rendimiento: 7,6 mg (21 % d.t.)

CL/EM [procedimiento 8]: $T_r = 1,60$ min; EM [ESIpos]: $m/z = 510$ (M+H)⁺

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1,60$ (s, 6H), 1,98 (s, 6H), 2,29 (t, 2H), 3,79 (t, 2H), 4,46 (s, 2H), 7,48-7,70 (m, 8H), 8,54 (s, 1H).

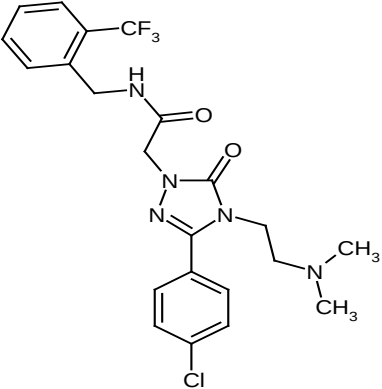
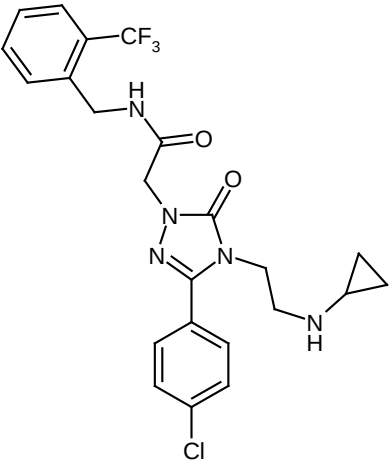
Ejemplo 459:

- 15 Rendimiento: 6,8 mg (21 % d.t.)

CL/EM [procedimiento 8]: $T_r = 2,62$ min; EM [ESIpos]: $m/z = 465$ (M+H)⁺

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1,60$ (s, 6H), 4,50 (s, 2H), 5,10 (d, 1H), 5,74 (d, 1H), 6,61 (dd, 1H), 7,49-7,70 (m, 8H), 8,60 (s, 1H).

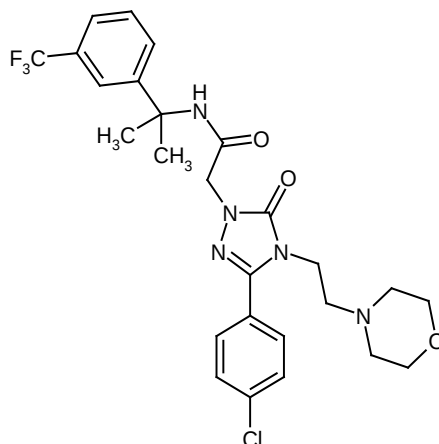
Se preparan de forma análoga los siguientes compuestos:

Nº de ejemplo	Estructura	T_r de CL/EM o HPLC, EM [procedimiento]
460		CL/EM: $T_r = 2,14$ min [19] [ESIpos]: $m/z = 482$ (M+H) ⁺
461		CL/EM: $T_r = 1,59$ min [8] [ESIpos]: $m/z = 494$ (M+H) ⁺

Ejemplo 462

2-[3-(4-Clorofenil)-4-(2-morfolin-4-iletíl)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]-N-[1-metil-1-[3-

(trifluorometil)fenil]etil}acetamida



Se disuelven 0,10 g (0,21 mmol) de 2-[3-(4-clorofenil)-4-(2-oxoetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]-N-{1-metil-1-[3-(trifluorometil)fenil]etil}-acetamida del ejemplo 401 en 30 ml de diclorometano y 0,4 ml de DMF, y se agita con 22 mg (0,2 mmol) de morfolina durante 1 hora a temperatura ambiente. Se añaden a continuación 66 mg (0,31 mmol) de triacetoxiborohidruro de sodio y se agita la mezcla durante 18 h a temperatura ambiente. Se añaden a la mezcla de reacción 10 ml de solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y se extrae tres veces con 10 ml de acetato de etilo cada vez. Se secan las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran al vacío. Se purifica el producto bruto mediante HPLC preparativa [procedimiento 10]. Se obtienen 11,0 mg (10 % d.t.) del compuesto objetivo.

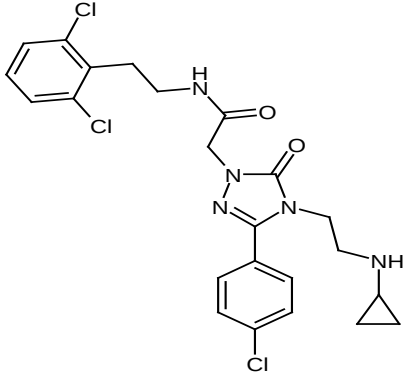
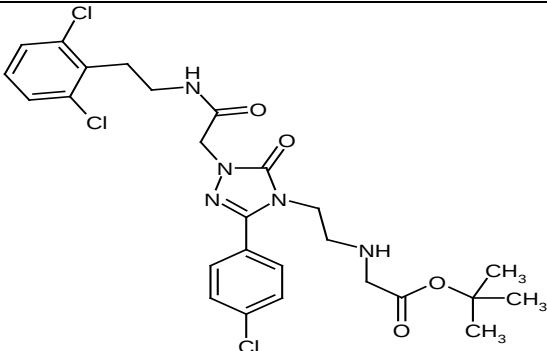
CL/EM [procedimiento 17]: $T_r = 2,78$ min; EM [ESIpos]: $m/z = 552$ ($M+H$)⁺

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1,59$ (s, 6H), 2,16 (m, 4H), 2,34 (t, 2H), 3,31 (m, 4H), 3,80 (t, 2H), 4,46 (s, 2H), 7,48-7,72 (m, 8H), 8,54 (s, 1H).

Se preparan de forma análoga los siguientes compuestos:

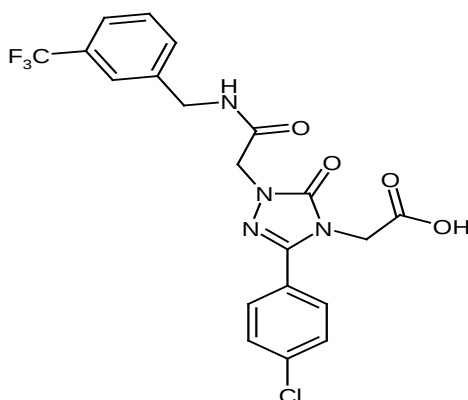
Nº de ejemplo	Estructura	T_r de CL/EM o HPLC, EM [procedimiento]
463		CL/EM: $T_r = 2,65$ min [19] [ESIpos]: $m/z = 565$ ($M+H$) ⁺

(continuación)

Nº de ejemplo	Estructura	T _r de CL/EM o HPLC, EM [procedimiento]
464		CL/EM: T _r = 2,43 min [19] [ESIpos]: m/z = 508 (M+H) ⁺
465		CL/EM: T _r = 2,79 min [19] [ESIpos]: m/z = 582/584 (M+H) ⁺

Ejemplo 466

Ácido [3-(4-clorofenil)-5-oxo-1-(2-oxo-2-[3-(trifluorometil)bencil]aminoetil)-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]acético



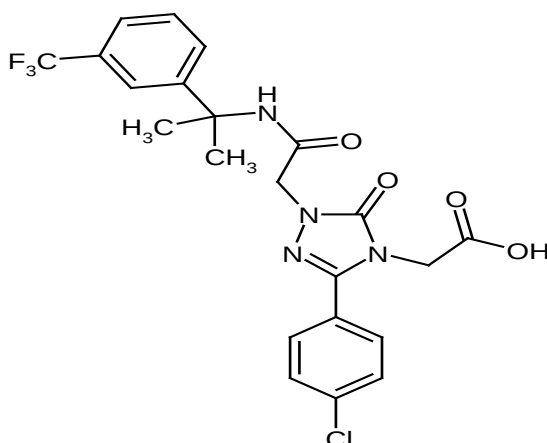
- 5 Se disuelven 119 mg (0,23 mmol) de [3-(4-clorofenil)-5-oxo-1-(2-oxo-2-[[3-(trifluorometil)bencil]amino]etil)-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]acetato de *tert*-butilo del ejemplo 420 en 9 ml de diclorometano y se añaden 3 ml de ácido trifluoroacético. Se agita a temperatura ambiente durante 24 horas. Se añaden luego a la mezcla de reacción 10 ml de tolueno y se concentra a presión reducida. Se añaden 10 ml adicionales de tolueno y se evapora de nuevo. Se repite este proceso una vez más. Se libera a continuación el producto bruto a alto vacío de los restos del disolvente. Se obtienen así 110 mg (cuantitativo) del compuesto objetivo.

CL/EM [procedimiento 7]: T_r = 2,00 min; EM [ESIpos]: m/z = 469 (M+H)⁺

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ = 4,41 (s, 2H), 4,52 (2s, 4H), 7,52-7,66 (m, 8H), 8,76 (t, 1H), 13,30 (s a, 1H).

Ejemplo 467

- 15 Ácido 3-(4-clorofenil)-1-[2-(1-metil-1-[3-(trifluorometil)fenil]etilamino)-2-oxoetil]-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il-acético



Se disuelven 237 mg (0,45 mmol) de {3-(4-clorofenil)-1-[2-({1-metil-1-[3-(trifluorometil)fenil]etil}amino)-2-oxoetil]-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il}acetato de etilo del ejemplo 429 en 3 ml de metanol y se añaden 0,9 ml de solución acuosa de hidróxido de litio 1 N. Se agita a temperatura ambiente durante 24 horas. Se concentra luego la mezcla de reacción a presión reducida. Se añaden 5 ml de agua, se acidifica con 1 ml de ácido clorhídrico 1 N y se extrae dos veces con 10 ml de acetato de etilo cada vez. Se secan las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran al vacío. Se libera el producto restante a alto vacío de los restos de disolvente. Se obtienen así 220 mg (97 % d.t.) del compuesto del título.

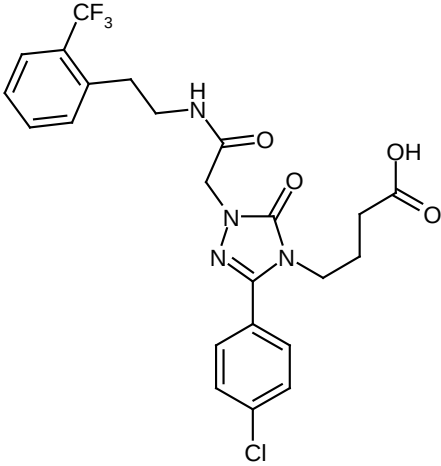
CL/EM [procedimiento 17]: $T_r = 3,49$ min; EM [ESIpos]: $m/z = 497$ ($M+H$)⁺

10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1,60$ (s, 6H), 4,50 (2s, 4H), 7,48-7,70 (m, 8H), 8,57 (s, 1H), 13,30 (s a, 1H).

Se preparan de forma análoga los siguientes compuestos:

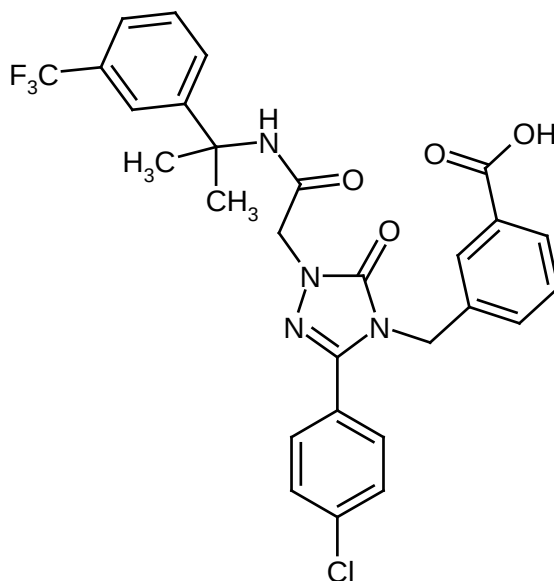
Nº de ejemplo	Estructura	T_r de CL/EM o HPLC, EM [procedimiento]
468		CL/EM: $T_r = 3,35$ min [19] [ESIpos]: $m/z = 525$ ($M+H$) ⁺
469		CL/EM: $T_r = 3,53$ min [17] [ESIpos]: $m/z = 509$ ($M+H$) ⁺

(continuación)

Nº de ejemplo	Estructura	T _r de CL/EM o HPLC, EM [procedimiento]
470		CL/EM: T _r = 3,37 min [17] [ESIpos]: m/z = 511 (M+H) ⁺

Ejemplo 471

5 Ácido 3-(3-(4-clorofenil)-1-[2-(1-metil-1-[3-(trifluorometil)fenil]etilamino)-2-oxoetil]-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-ilmetil)benzoico

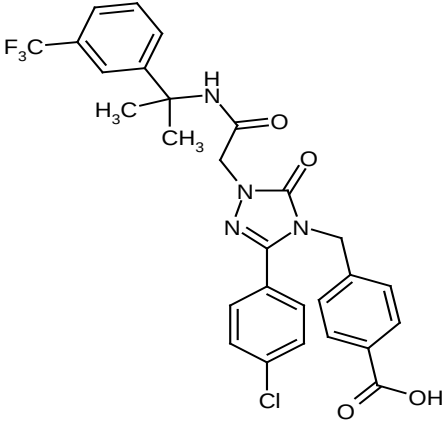
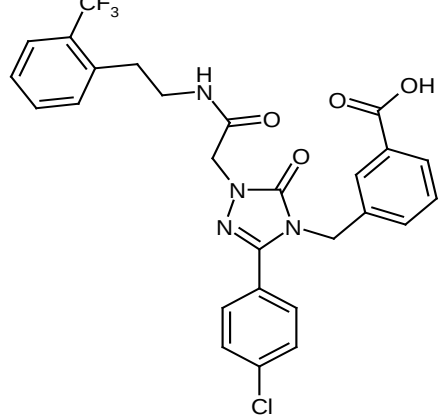
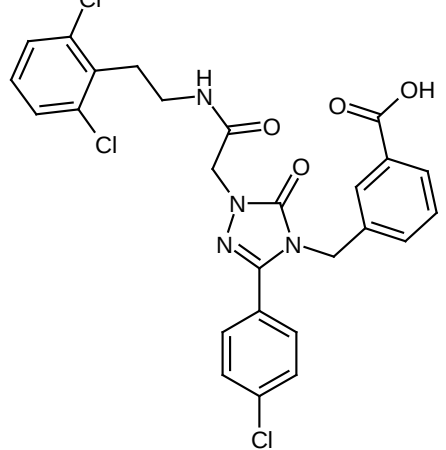


10 Se disuelven 180 mg (0,31 mmol) de 3-(3-(4-clorofenil)-1-[2-(1-metil-1-[3-(trifluorometil)fenil]etilamino)-2-oxoetil]-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-ilmetil)benzoato de metilo (ejemplo 411) en 3 ml de metanol y 3 ml de THF, se añaden 0,3 ml de lejía de sosa 2 N y se agita durante 1 h a 70 °C. Se recoge luego la mezcla de reacción en aproximadamente 10 ml de agua, se lleva a pH 4 con ácido clorhídrico 1 N y se agita durante 2 h a temperatura ambiente. Se separa por filtración con succión el precipitado, se lava con agua y se libera de los restos de disolvente a alto vacío. Se obtienen 154 mg (88 % d.t.) del compuesto objetivo.

CL/EM [procedimiento 17]: T_r = 3,69 min; EM [ESIpos]: m/z = 573 (M+H)⁺

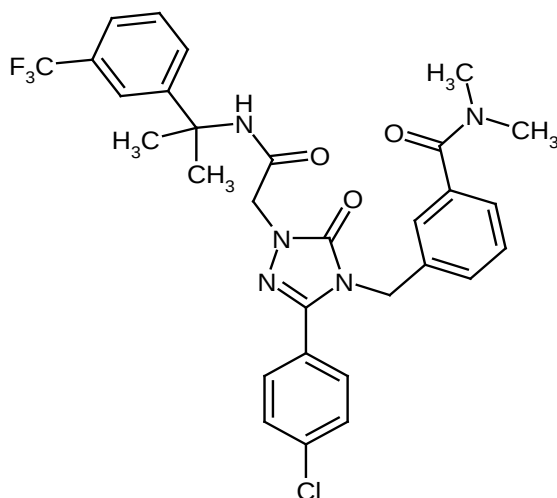
15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,60 (s, 6H), 4,52 (s, 2H), 5,05 (s, 2H), 7,28 (d, 1H), 7,40 (t, 1H), 7,47-7,72 (m, 6H), 7,80 (d, 2H), 8,60 (s, 1H), 13,02 (s a, 1H).

Se preparan de forma análoga los siguientes compuestos:

N° de ejemplo	Estructura	T _r de CL/EM o HPLC, EM [procedimiento]
472		CL/EM: T _r = 3,68 min [17] [ESIpos]: m/z = 573 (M+H) ⁺
473		CL/EM: T _r = 2,51 min [8] [ESIpos]: m/z = 559 (M+H) ⁺
474		CL/EM: T _r = 3,58 min [17] [ESIpos]: m/z = 559/561 (M+H) ⁺

Ejemplo 475

3-(3-(4-Chlorofenil)-1-[2-(1-metil-1-[3-(trifluorometil)fenil]etilamino)-2-oxoetil]-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-ilmetil)-N,N-dimetilbenzamida



Se disponen 30 mg (0,052 mmol) de ácido 3-(3-(4-clorofenil)-1-[2-(1-metil-1-[3-(trifluorometil)fenil]etilamino)-2-oxoetil]-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-ilmetil)benzoico (ejemplo 471) en 0,5 ml DMF y se añaden 9,2 mg (0,068 mmol) de HOBt, así como 13,0 mg (0,068 mmol) de clorhidrato de EDC. Se añaden después de 10 min de agitación 6,0 mg (0,073 mmol) de clorhidrato de dimetilamina, así como 10,2 mg (0,079 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina, y se agita la mezcla durante una noche a temperatura ambiente. Se purifica el producto bruto sin más procesamiento directamente mediante HPLC preparativa [procedimiento 10]. Se obtienen así 29,8 mg (95 % d.t.) del compuesto objetivo.

CL/EM [procedimiento 8]: $T_r = 2,59$ min; MS [ESIpos]: $m/z = 600$ (M+H)⁺

10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1,60$ (s, 6H), 2,66 (s, 3H), 2,85 (s, 3H), 4,55 (s, 2H), 5,02 (s, 2H), 7,04 (s, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,33 (t, 1H), 7,45-7,75 (m, 8H), 8,60 (s, 1H).

Se preparan de forma análoga los siguientes compuestos:

Nº de ejemplo	Estructura	T _r de CL/EM o HPLC, EM [procedimiento]
476		CL/EM: $T_r = 2,31$ min [8] [ESIpos]: $m/z = 496$ (M+H) ⁺

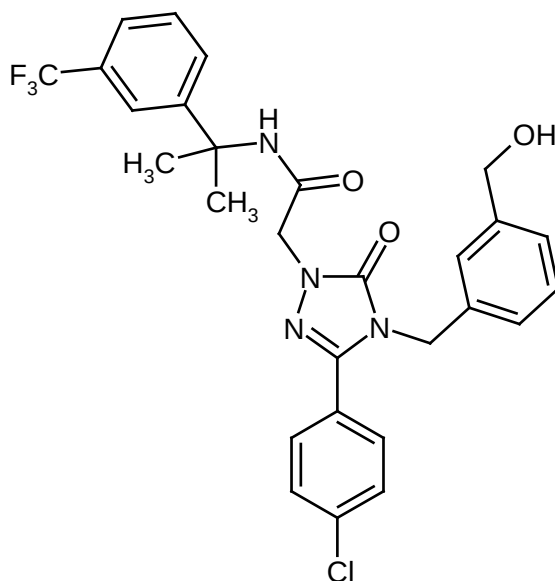
(continuación)

Nº de ejemplo	Estructura	T _r de CL/EM o HPLC, EM [procedimiento]
477		CL/EM: T _r = 2,47 min [8] [ESIpos]: m/z = 524 (M+H) ⁺
478		CL/EM: T _r = 2,44 min [8] [ESIpos]: m/z = 510 (M+H) ⁺

Ejemplo 479

5

2-{3-(4-Clorofenil)-4-[3-(hidroximetil)bencil]-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il}-*N*-(1-metil-1-[3-(trifluorometil)fenil]etil)acetamida



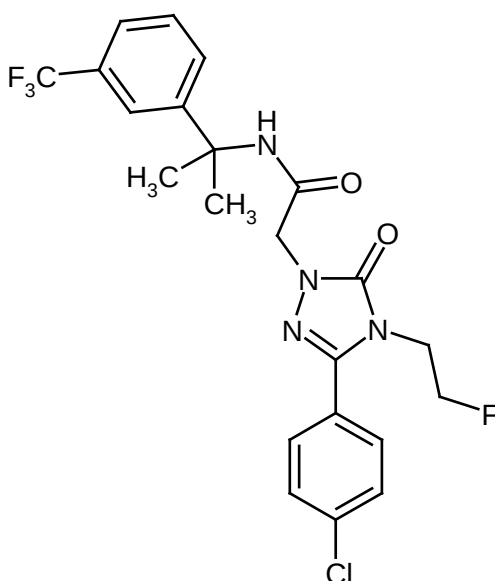
Se disuelven 30 mg (0,052 mmol) de ácido 3-(3-(4-clorofenil)-1-[2-(1-metil-1-[3-(trifluorometil)fenil]etil-amino)-2-oxoetil]-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-ilmetil)benzoico (ejemplo 471) en 2 ml de THF y se añaden 24 mg (0,24 mmol) de trietilamina, así como 33 mg (0,24 mmol) de clorofornato de isobutilo. Se agita durante 1 hora a temperatura ambiente. A continuación, se añade lentamente una solución de 24 mg (0,63 mmol) de borohidruro de sodio en 0,05 ml de agua. Se añaden después de 1 hora a la mezcla 0,06 ml (1,05 mmol) de ácido acético y a continuación se concentra al vacío. Se recoge el residuo en 10 ml de acetato de etilo y se lava con 10 ml de agua. Se extrae de nuevo la fase acuosa una vez con 10 ml de acetato de etilo. Se secan las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran al vacío. Se purifica el producto bruto mediante HPLC preparativa [procedimiento 10]. Se obtienen así 23 mg (79 % d.t.) del compuesto del título.

CL/EM [procedimiento 19]: $T_r = 3,53$ min; EM [ESIpos]: $m/z = 559$ ($M+H$)⁺

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1,60$ (s, 6H), 4,40 (d, 2H), 4,52 (s, 2H), 4,96 (s, 2H), 5,15 (t, 1H), 6,89 (d, 1H), 7,04 (s, 1H), 7,14-7,26 (m, 2H), 7,47-7,59 (m, 6H), 7,65 (s, 1H), 7,69 (d, 1H), 8,60 (s, 1H).

Ejemplo 480

2-[3-(4-Clorofenil)-4-(2-fluoroetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]-N-[1-metil-1-[3-(trifluorometil)fenil]etil]acetamida



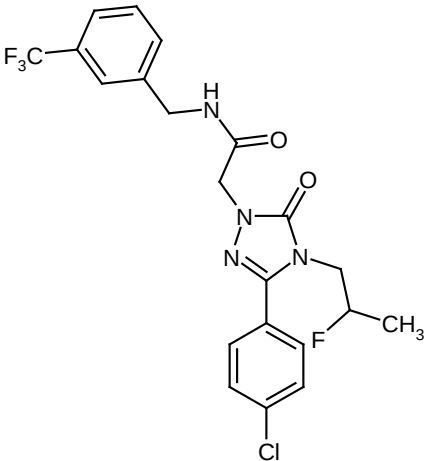
Se disuelven 50 mg (0,10 mmol) de 2-[3-(4-clorofenil)-4-(2-hidroxiethyl)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]-N-[1-metil-1-[3-(trifluorometil)fenil]etil]-acetamida del ejemplo 396 en 1,5 ml de diclorometano y se añaden a -10 °C 20,5 μ l (0,155 mmol) de trifluoruro de dimetilaminoazufre. Se calienta durante 1 hora hasta temperatura ambiente. A continuación, se añaden a la solución de reacción 5 ml de agua y se extrae dos veces con 5 ml de acetato de etilo cada vez. Se secan las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran al vacío. Se

purifica el producto bruto mediante HPLC preparativa [procedimiento 10]. Se obtienen así 37 mg (73 % d.t.) del compuesto objetivo.

CL/EM [procedimiento 8]: $T_r = 2,63$ min; EM [ESIpos]: $m/z = 485$ (M+H)⁺

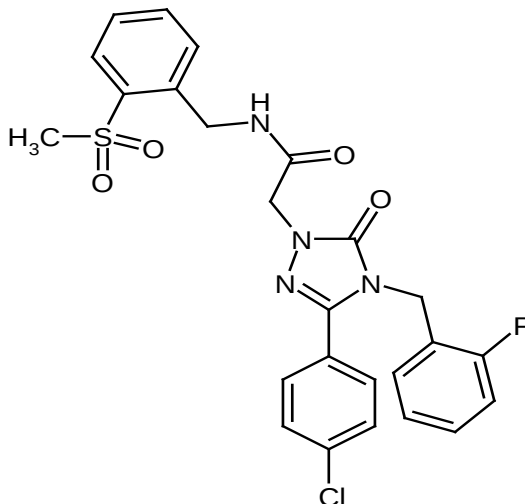
5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1,60$ (s, 6H), 4,00 (t, 1H), 4,07 (t, 1H), 4,43 (s, 2H), 4,44 (t, 1H), 4,62 (t, 1H), 7,48-7,70 (m, 8H), 8,59 (s, 1H).

Se prepara de forma análoga el siguiente compuesto:

Nº de ejemplo	Estructura	T _r de CL/EM o HPLC, EM [procedimiento]
481		CL/EM: $T_r = 3,68$ min [17] [ESIpos]: $m/z = 471$ (M+H) ⁺

Ejemplo 482

2-[3-(4-Clorofenil)-4-(2-fluorobencil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]-N-[2-(metilsulfonyl)bencil]acetamida



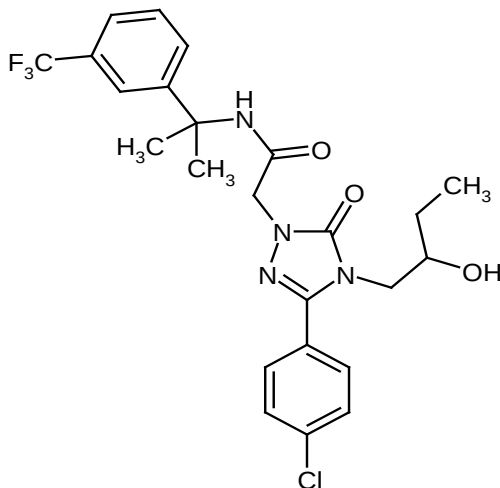
10 Se disuelven 55 mg (0,11 mmol) de 2-[3-(4-clorofenil)-4-(2-fluorobencil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]-N-[2-(metiltio)bencil]acetamida del ejemplo 394 en 3 ml de triclorometano y se añaden a temperatura ambiente 82 mg (0,33 mmol) de ácido *meta*-cloroperbenzoico. Después de 1 hora, se diluye la solución de reacción con 10 ml de diclorometano y con 5 ml de solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio. Se extrae la fase acuosa una vez
15 con 10 ml de diclorometano. Se secan las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran al vacío. Se purifica el producto bruto mediante cromatografía en capa fina preparativa (eluyente: diclorometano/metanol 20:1). Se obtienen así 18 mg (30 % d.t.) del compuesto objetivo.

CL/EM [procedimiento 23]: $T_r = 2,08$ min; EM [ESIpos]: $m/z = 529$ (M+H)⁺

20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 3,32$ (s, 3H), 4,60 (s, 2H), 4,77 (d, 2H), 5,04 (s, 2H), 7,03-7,20 (m, 3H), 7,25-7,49 (m, 1H), 7,48-7,72 (m, 7H), 7,93 (d, 1H), 8,80 (t, 1H).

Ejemplo 483

2-[3-(4-Clorofenil)-5-oxo-4-(2-hidroxibutil)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]-*N*-{1-metil-1-[3-(trifluorometil)fenil]etil}acetamida (*racemato*)



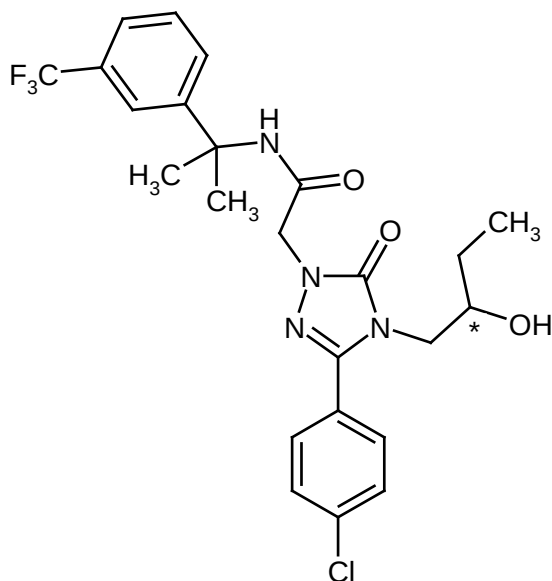
- 5 Se disuelven 62 mg (0,12 mmol) de 2-[3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-(2-oxobutil)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]-*N*-{1-metil-1-[3-(trifluorometil)fenil]etil}-acetamida del ejemplo 443 en 2 ml de metanol y se añaden a temperatura ambiente 4,7 mg (0,12 mmol) de borohidruro de sodio. Se agita durante 1 h a temperatura ambiente. Luego se añade una solución de cloruro de amonio y se extrae con 10 ml de acetato de etilo. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra. Se obtienen así 57 mg (92 % d.t.) del compuesto objetivo.

- 10 CL/EM [procedimiento 23]: $T_r = 2,26$ min; EM [ESIpos]: $m/z = 511$ ($M+H$)⁺.

Mediante HPLC preparativa en fase quiral [Sepaserve Sepapak-2, 5 μ m, 250 mm x 20 mm; eluyente: isohexano/etanol 70:30; flujo: 15 ml/min; temperatura: 35 °C; detección UV: 220 nm], se separa el racemato del ejemplo 483 en los enantiómeros (véanse los ejemplos 484 y 485):

Ejemplo 484

- 15 2-[3-(4-Clorofenil)-5-oxo-4-(2-hidroxibutil)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]-*N*-{1-metil-1-[3-(trifluorometil)fenil]etil}acetamida (*enantiómero 1*)



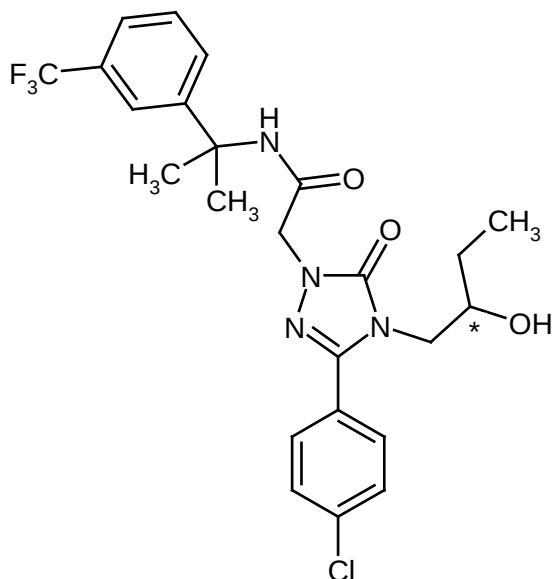
Rendimiento: 19 mg (31 % d.t.)

- 20 $T_r = 5,55$ min [Sepaserve Sepapak-2, 5 μ m, 250 mm x 4,6 mm; eluyente: isohexano/etanol 70:30; flujo: 1 ml/min; temperatura: 35 °C; detección UV: 220 nm]

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 0,95$ (t, 3H), 1,40-1,52 (m, 2H), 1,72 (s, 6H), 1,90 (s a, 1H), 3,67-3,87 (m, 2H), 3,93 (m, 1H), 4,50 (s, 2H), 6,63 (s, 1H), 7,35-7,65 (m, 8H).

Ejemplo 485

2-[3-(4-Clorofenil)-5-oxo-4-(2-hidroxibutil)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]-*N*-[1-metil-1-[3-(trifluorometil)fenil]etil]acetamida (*enantiómero 2*)

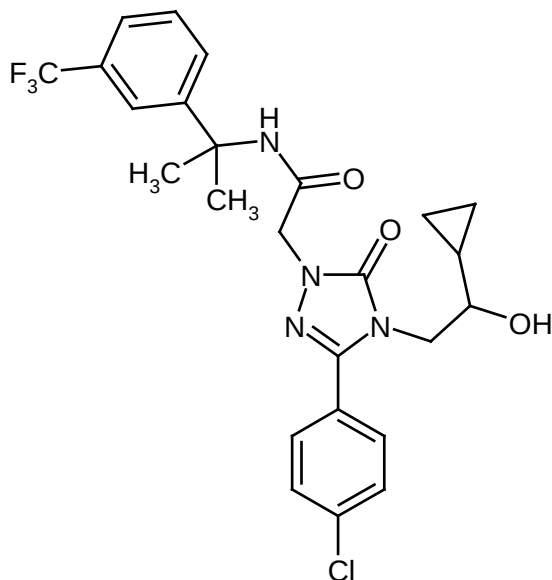


5 Rendimiento: 21 mg (33 % d.t.)

T_r = 7,44 min [Sepaserve Sepapak-2, 5 μ m, 250 mm x 4,6 mm; eluyente: isohexano/etanol 70:30; flujo 1 ml/min; temperatura: 35 °C; detección UV: 220 nm].

Ejemplo 486

10 2-[3-(4-Clorofenil)-4-(2-ciclopropil-2-hidroxietil)-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]-*N*-[1-metil-1-[3-(trifluorometil)fenil]etil]acetamida

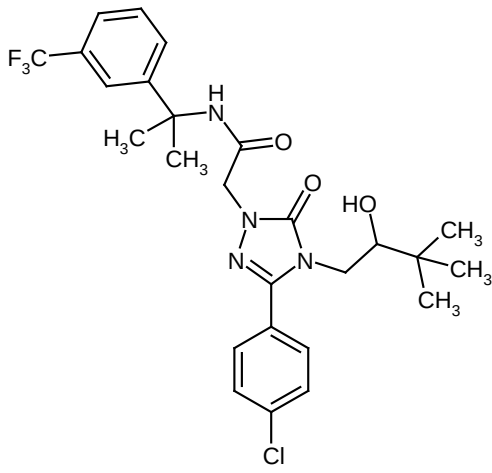


15 Se disuelven 103 mg (0,21 mmol) de 2-[3-(4-clorofenil)-4-(2-oxoetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]-*N*-[1-metil-1-[3-(trifluorometil)fenil]etil]-acetamida del ejemplo 401 en 1 ml THF y se añaden a -78 °C 1,1 ml (0,54 mmol) de bromuro de ciclopropilmagnesio (solución 0,5 M en THF). Se agita durante 3 h a temperatura ambiente y a continuación durante 2 horas a 50 °C. Para el procesamiento, se añade solución saturada de cloruro de amonio y se extrae dos veces con 10 ml de acetato de etilo cada vez. Se secan las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran al vacío. Se purifica el producto bruto mediante HPLC preparativa [procedimiento 10]. Se obtienen así 12 mg (11 % d.t.) del compuesto del título.

CL/EM [procedimiento 8]: T_r = 2,61 min; EM [ESIpos]: m/z = 523 ($M+H$)⁺

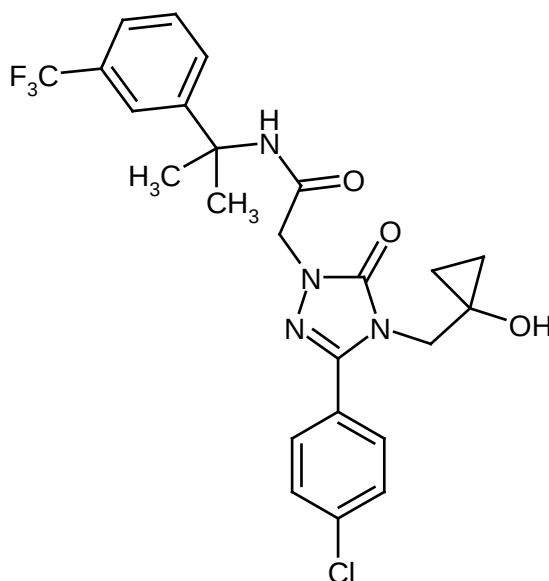
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 0,22 (m, 1H), 0,33 (m, 1H), 0,50 (m, 2H), 0,71 (m, 1H), 1,72 (s, 6H), 2,68 (d, 1H), 3,34 (m, 1H), 3,91 (dd, 1H), 3,99 (dd, 1H), 4,50 (s, 2H), 6,62 (s, 1H), 7,37-7,65 (m, 8H).

Se prepara de forma análoga:

Nº de ejemplo	Estructura	T_r de CL/EM o HPLC, EM [procedimiento]
487		CL/EM: T_r = 4,02 min [17] [ESIpos]: m/z = 539 ($\text{M}+\text{H}$) ⁺

Ejemplo 488

- 5 2-{3-(4-Clorofenil)-4-[(1-hidroxiciclopropil)metil]-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il}-N-{1-metil-1-[3-(trifluorometil)fenil]etil}acetamida



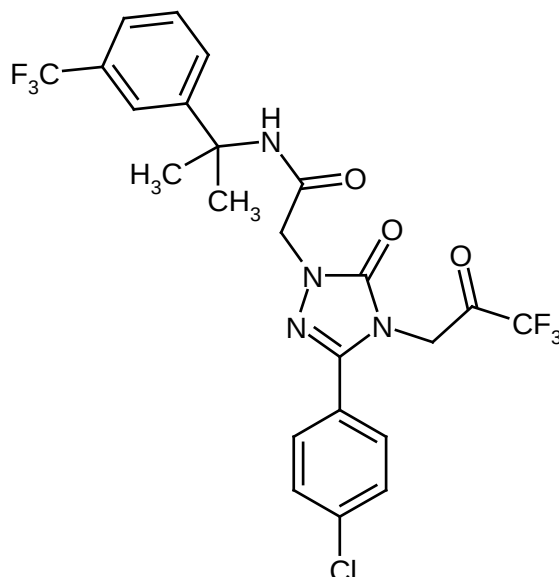
- 10 Se disuelven 72 mg (0,14 mmol) de 2-[3-(4-clorofenil)-4-(2-oxoetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]-N-{1-metil-1-[3-(trifluorometil)fenil]etil}-acetamida del ejemplo 401 junto con 4 mg (0,014 mmol) de isopropilato de titanio (IV) en 0,45 ml de dietiléter y 0,3 ml de THF y se añaden a temperatura ambiente durante 1 h 108 μl (0,32 mmol) de bromuro de etilmagnesio (solución 3 M en dietiléter), diluido con 0,4 ml de dietiléter. Se agita posteriormente durante 10 min a temperatura ambiente. Para el procesamiento, se recoge la mezcla en 10 ml de ácido sulfúrico al 10 % enfriado con hielo y se extrae dos veces con 10 ml de acetato de etilo cada vez. Se secan las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran al vacío. Se purifica el producto bruto mediante HPLC preparativa [procedimiento 10]. Se obtiene así 5 mg (7 % d.t.) del compuesto objetivo.

CL/EM [procedimiento 8]: T_r = 2,54 min; EM [ESIpos]: m/z = 509 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 0,51 (m, 2H), 0,81 (m, 2H), 1,72 (s, 6H), 3,82 (s a, 1H), 3,95 (d, 2H), 4,52 (s, 2H), 6,62 (s, 1H), 7,37-7,62 (m, 8H).

Ejemplo 489

2-[3-(4-Clorofenil)-5-oxo-4-(3,3,3-trifluoro-2-oxopropil)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]-*N*-{1-metil-1-[3-(trifluorometil)fenil]etil}acetamida



- 5 Se disuelven 1,2 g (2,18 mmol) de 2-[3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]-*N*-{1-metil-1-[3-(trifluorometil)fenil]etil}acetamida del ejemplo 452 en 30 ml de diclorometano y se añaden a 0 °C 1,2 g (2,83 mmol) de 1,1,1-tris(acetoxi)-1,1-dihidro-1,2-benzoyodioxol-3-(1*H*)-ona (periyodinano de Dess-Martin). Se agita durante 3 h a temperatura ambiente. Se diluye luego la solución de reacción con 30 ml de acetato de etilo y se lava tres veces con 15 ml lejía de sosa 1 N cada vez. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra al vacío. Se purifica el producto bruto mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente: ciclohexano/éster etílico de ácido acético en primer lugar 4:1, luego 1:1). Se obtienen 0,90 g (75 % d.t.) del compuesto objetivo.

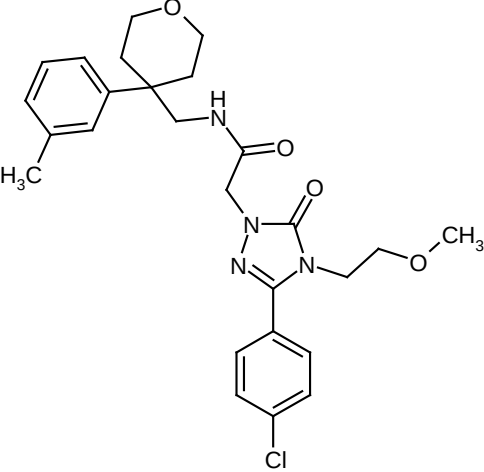
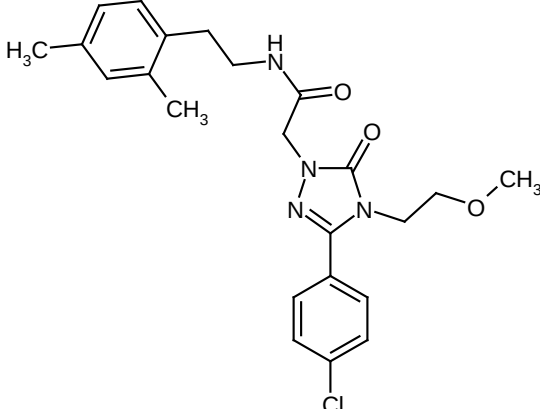
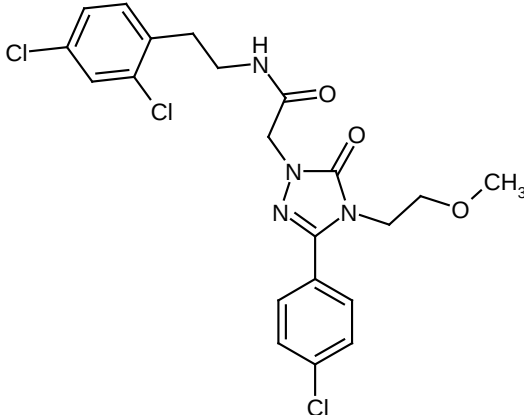
CL/EM [procedimiento 22]: $T_r = 2,25$ min; EM [ESIpos]: $m/z = 549$ ($M+H$)⁺

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 1,60$ (s, 6H), 4,08 (s, 2H), 4,48 (s, 2H), 7,44-7,71 (m, 8H), 8,54 (s, 1H).

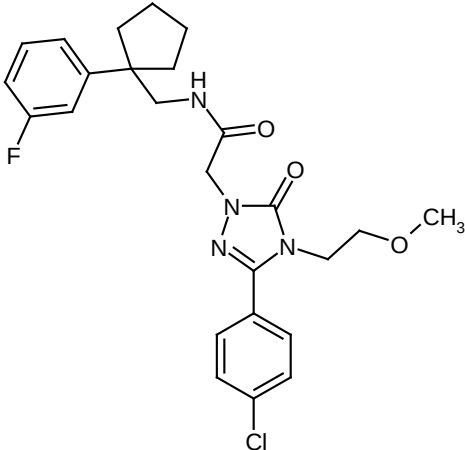
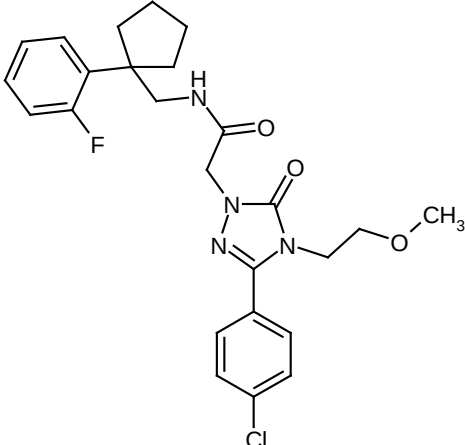
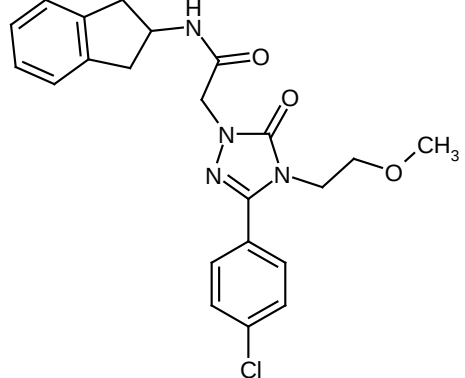
- 15 Se preparan como sigue de forma sintéticamente paralela otros ejemplos de realización:

Se disponen 0,10 mmol del componente amina correspondiente en 0,2 ml de DMSO y se añaden 0,10 mmol de ácido triazolilacético del ejemplo 90A, disueltos en 0,2 ml de DMSO. Se añaden a continuación 25,8 mg (0,2 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina y 41,7 mg (0,130 mmol) de TBTU y se agita la mezcla durante una noche a temperatura ambiente. Se filtra luego la solución de reacción y se purifica el filtrado mediante CL/EM preparativa [procedimiento 24]. De este modo se obtienen:

20

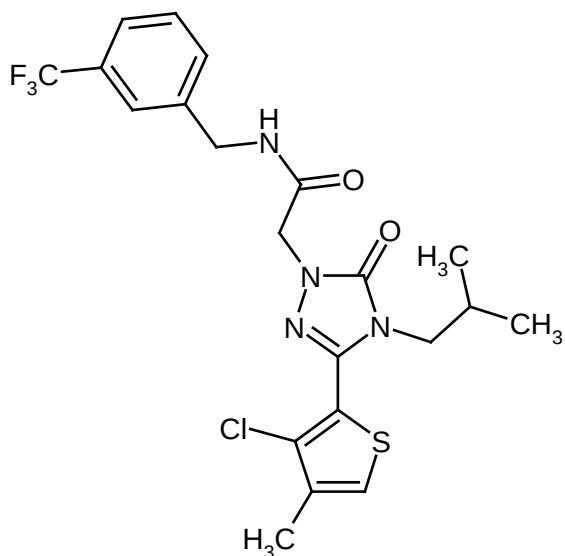
Nº de ejemplo	Estructura	T _r de CL/EM o HPLC, EM [procedimiento]
490		CL/EM: T _r = 2,21 min [24] [ESIpos]: m/z = 500 (M+H) ⁺
491		CL/EM: T _r = 2,28 min [24] [ESIpos]: m/z = 443 (M+H) ⁺
492		CL/EM: T _r = 2,31 min [24] [ESIpos]: m/z = 484 (M+H) ⁺

(continuación)

Nº de ejemplo	Estructura	T _r de CL/EM o HPLC, EM [procedimiento]
493		CL/EM: T _r = 2,36 min [24] [ESIpos]: m/z = 487 (M+H) ⁺
494		CL/EM: T _r = 2,36 min [24] [ESIpos]: m/z = 487 (M+H) ⁺
495		CL/EM: T _r = 2,01 min [24] [ESIpos]: m/z = 427 (M+H) ⁺

Ejemplo 496

5 Amida del ácido 2-[3-(3-cloro-4-metil-2-tienil)-4-isobutil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]-*N*-[3-(trifluoro-
metil)fenilmetil]acético



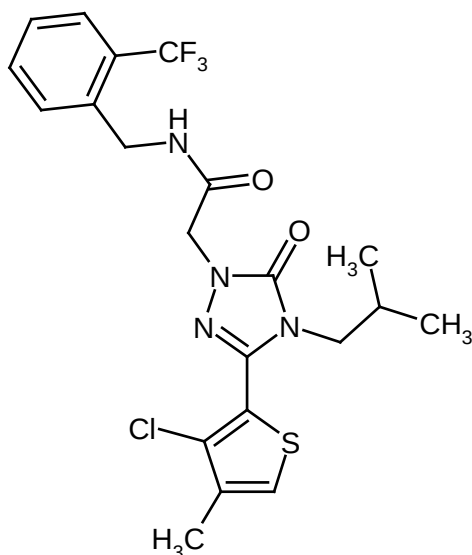
Se disponen 40,0 mg (0,121 mmol) de ácido 2-[3-(3-cloro-4-metil-2-tienil)-4-isobutil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]acético del ejemplo 249A y 23,4 mg (0,133 mmol) de 3-trifluorometilbencilamina en 1,5 ml de DMF y se añaden 19,7 mg (0,146 mmol) de HOBT. Se añaden 30,2 mg (0,158 mmol) de clorhidrato de EDC y se agita la mezcla durante una noche a temperatura ambiente. Para el procesamiento, se agita la mezcla de reacción con aproximadamente 15 ml de agua y se separa por filtración el precipitado formado, se lava con agua y se seca al vacío. Se obtienen así 43 mg (73 % d.t.) del compuesto objetivo.

CL/EM [procedimiento 7]: $T_r = 2,52$ min;

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 0,73$ (d, 6H), 1,73-1,85 (m, 1H), 2,23 (s, 3H), 3,45 (d, 2H), 4,41 (d, 2H), 4,52 (s, 2H), 7,52-7,65 (m, 4H), 7,72 (s, 1H), 8,73 (t, 1H).

Ejemplo 497

Amida del ácido 2-[3-(3-cloro-4-metil-2-tienil)-4-isobutil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]-*N*-[2-(trifluorometil)fenil]acético



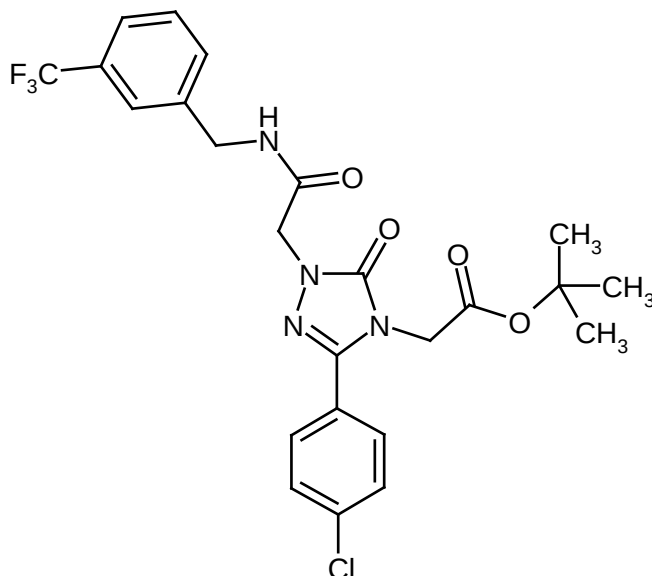
Se disponen 40,0 mg (0,121 mmol) de ácido 2-[3-(3-cloro-4-metil-2-tienil)-4-isobutil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]acético del ejemplo 249A y 23,4 mg (0,133 mmol) de 2-trifluorometilbencilamina en 1,5 ml de DMF y se añaden 19,7 mg (0,146 mmol) de HOBT. Se añaden 30,2 mg (0,158 mmol) de clorhidrato de EDC y se agita la mezcla durante una noche a temperatura ambiente. Para el procesamiento, se agita la mezcla de reacción con aproximadamente 15 ml de agua, se satura con cloruro de sodio y se extrae con acetato de etilo. Se separa y concentra la fase orgánica, se disuelve el residuo en metanol y se purifica mediante HPLC preparativa [procedimiento 12]. Se obtienen así 26 mg (44 % d.t.) del compuesto objetivo.

CL/EM [procedimiento 7]: $T_r = 2,52$ min;

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 0,73 (d, 6H), 1,72-1,87 (m, 1H), 2,23 (s, 3H), 3,45 (d, 2H), 4,49 (d, 2H), 4,57 (s, 2H), 7,49 (t, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,65 (t, 1H), 7,69-7,75 (m, 2H), 8,73 (t, 1H).

Ejemplo 498

5 Éster *terc*-butílico del ácido [3-(4-clorofenil)-5-oxo-1-(2-oxo-2-[[3-(trifluorometil)fenilmetil]amino]etil)-1,5-dihidro-4*H*-1,2,4-triazol-4-il]acético



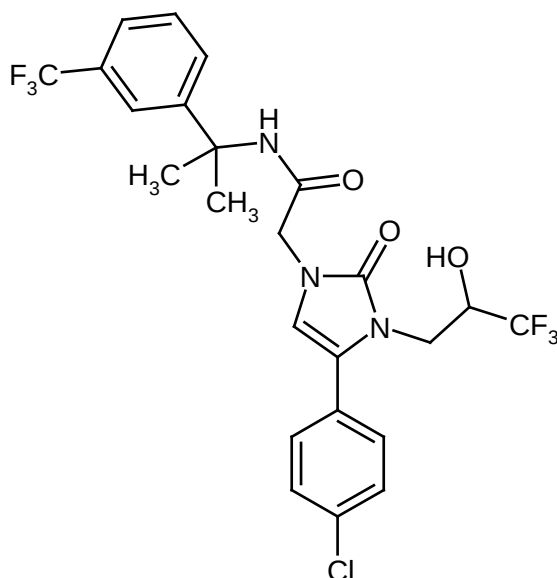
10 Se añaden a 150,0 mg (0,365 mmol) de amida del ácido 2-[3-(4-clorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]-*N*-[3-(trifluorometil)fenilmetil]-acético del ejemplo 242A y 178,5 mg (0,548 mmol) de carbonato de cesio en 5,0 ml de acetona, 92,6 mg (0,475 mmol) de éster *terc*-butílico del ácido bromoacético y se calienta durante 5 horas a reflujo. Para el procesamiento, se concentra la mezcla de reacción tras el enfriamiento, se reparte el residuo entre agua y acetato de etilo, se separa la fase orgánica y se extrae la fase acuosa varias veces con acetato de etilo. Se concentran las fases orgánicas combinadas y se purifica el residuo mediante HPLC preparativa [procedimiento 12]. Se obtienen así 139 mg (73 % d.t.) del compuesto objetivo.

CL/EM [procedimiento 7]: T_r = 2,56 min;

15 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 1,28 (s, 9H), 4,41 (d, 2H), 4,54 (d, 4H), 7,53-7,65 (m, 8H), 8,75 (t, 1H).

Ejemplo 499

2-[4-(4-Clorofenil)-2-oxo-3-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)-2,3-dihidro-1*H*-imidazol-1-il]-*N*-[1-metil-1-[3-(trifluorometil)fenil]etil]acetamida (*racemato*)



Se disponen 174 mg (0,397 mmol) de 2-[4-(4-clorofenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-imidazol-1-il]-*N*-{1-metil-1-[3-(trifluorometil)fenil]etil}acetamida del ejemplo 234A, 12,8 mg (0,04 mmol) de bromuro de tetra-*n*-butilamonio, así como 37,5 mg (0,199 mmol) de carbonato de potasio en 0,45 ml de DMF y se añaden 49,0 mg (0,437 mmol) de 1,1,1-trifluoro-2,3-epoxipropano. Se agita durante 1 h a 130 °C. Se diluye la suspensión con 5 ml de acetato de etilo y se lava dos veces con 5 ml de agua cada vez. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se filtra. Después de concentrar, se purifica el producto bruto mediante HPLC preparativa [procedimiento 10]. Se obtienen 48 mg (22 % d.t.) del compuesto del título.

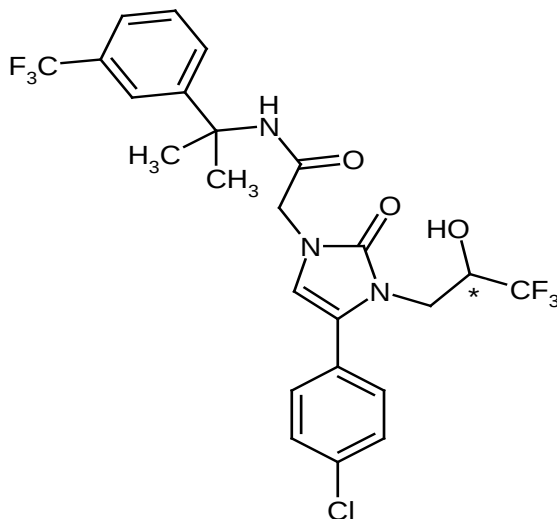
CL/EM [procedimiento 19]: $T_r = 3,76$ min; EM [ESIpos]: $m/z = 550$ ($M+H$)⁺

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 1,60$ (s, 6H), 3,73 (dd, 1H), 3,87 (dd, 1H), 4,23 (m, 1H), 4,31 (s, 2H), 6,15 (s, 1H), 6,20 (d, 1H), 7,45-7,70 (m, 8H), 8,56 (s, 1H).

Mediante HPLC preparativa en fase quiral [Daicel Chiralpak AD-H, 5 μ m, 250 mm x 20 mm; eluyente: isohexano/isopropanol 85:15; flujo: 15 ml/min; temperatura: 40 °C; detección UV: 220 nm], se separa el racemato del ejemplo 499 en los enantiómeros (véanse los ejemplos 500 y 501):

Ejemplo 500

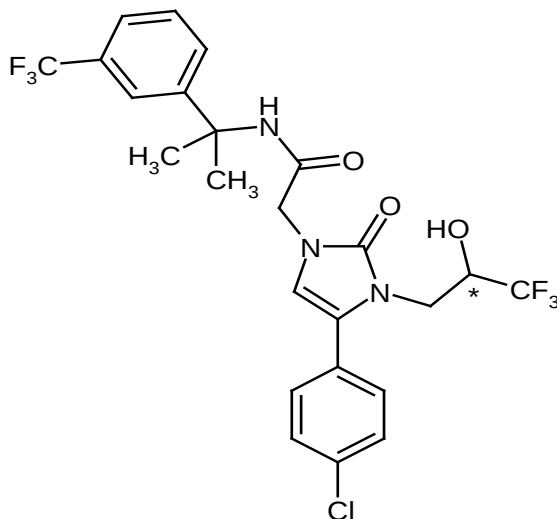
2-[4-(4-Clorofenil)-2-oxo-3-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)-2,3-dihidro-1*H*-imidazol-1-il]-*N*-{1-metil-1-[3-(trifluorometil)fenil]etil}acetamida (*enantiómero 1*)



$T_r = 7,23$ min [Daicel Chiralpak AD-H, 5 μ m, 250 mm x 4,6 mm; eluyente: isohexano/isopropanol 85:15; flujo: 1,0 ml/min; temperatura: 40 °C; detección UV: 220 nm].

Ejemplo 501

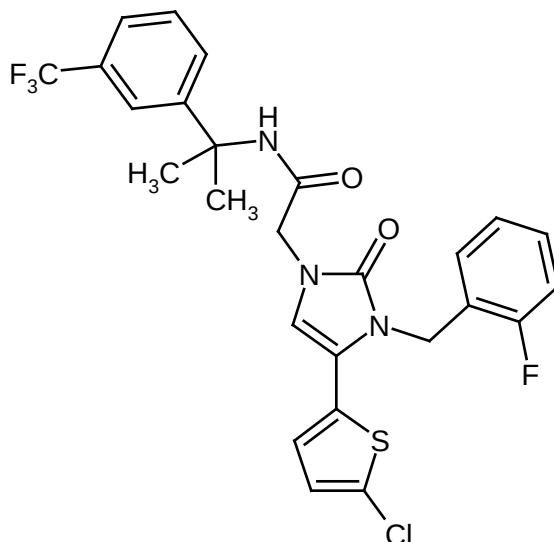
2-[4-(4-Clorofenil)-2-oxo-3-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)-2,3-dihidro-1*H*-imidazol-1-il]-*N*-{1-metil-1-[3-(trifluorometil)fenil]etil}acetamida (*enantiómero 2*)



T_r = 5,43 min [Daicel Chiralpak AD-H, 5 μ m, 250 mm x 4,6 mm; eluyente: isohexano/isopropanol 85:15; flujo: 1,0 ml/min; temperatura: 40 °C; detección UV: 220 nm].

Ejemplo 502

5 2-[4-(5-Cloro-2-tienil)-3-(2-fluorobencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-il]-N-{1-metil-1-[3-(trifluorometil)fenil]etil}acetamida



10 Se disponen 45 mg (0,123 mmol) de ácido [4-(5-cloro-2-tienil)-3-(2-fluorobencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-il]acético del ejemplo 238A, 20 mg (0,147 mmol) de HOBt, así como 31 mg (0,159 mmol) de clorhidrato de EDC en 1,5 ml de DMF y se agita durante 10 min. Se añaden a continuación 30 mg (0,147 mmol) de 1-metil-1-[(3-trifluorometil)fenil]etilamina del ejemplo 1A y se agita la mezcla durante una noche a temperatura ambiente. Para el procesamiento, se agita la mezcla de reacción con 2 ml de agua y se extrae dos veces con 5 ml de acetato de etilo cada vez. Se secan las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran al vacío. Se purifica el producto bruto mediante HPLC preparativa [procedimiento 10]. Se obtienen así 50 mg (74 % d.t.) del compuesto objetivo.

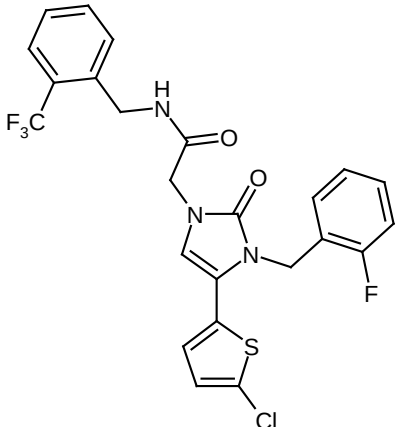
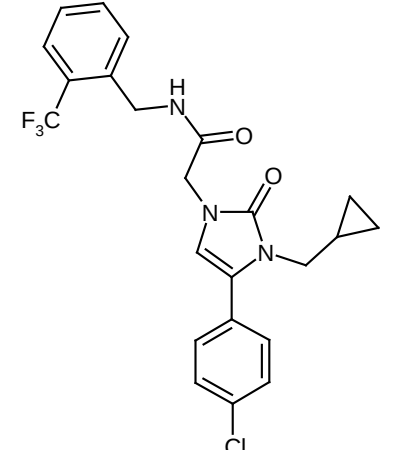
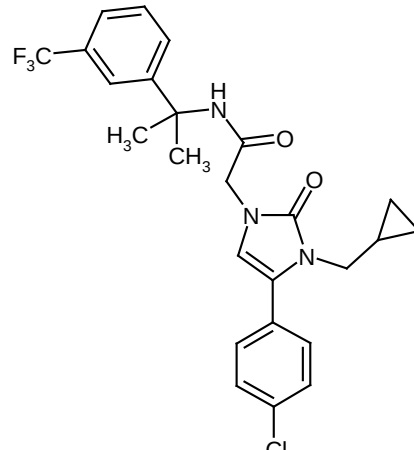
15 CL/EM [procedimiento 8]: T_r = 3,00 min; EM [ESIpos]: m/z = 552 ($M+H$)⁺

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,60 (s, 6H), 4,36 (s, 2H), 4,93 (s, 2H), 6,82 (d, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,88 (t, 1H), 7,05 (d, 1H), 7,07 (t, 1H), 7,16 (t, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,48-7,58 (m, 2H), 7,63 (s, 1H), 7,67 (d, 1H), 8,56 (s, 1H).

Se preparan de forma análoga los siguientes compuestos:

Nº de ejemplo	Estructura	T_r de CL/EM o HPLC, EM [procedimiento]
503		CL/EM: T_r = 3,97 min [17] [ESIpos]: m/z = 524 ($M+H$) ⁺

(continuación)

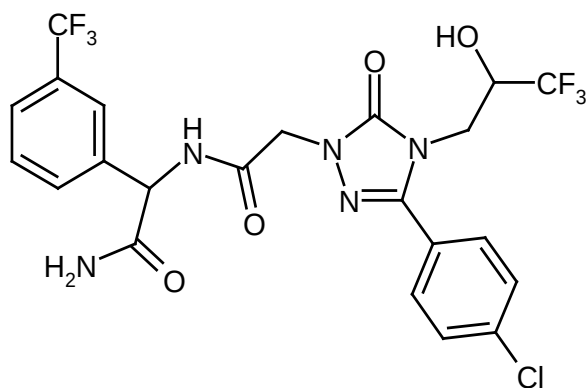
Nº de ejemplo	Estructura	T _r de CL/EM o HPLC, EM [procedimiento]
504		CL/EM: T _r = 3,96 min [17] [ESIpos]: m/z = 524 (M+H) ⁺
505		CL/EM: T _r = 2,63 min [8] [ESIpos]: m/z = 464 (M+H) ⁺
506		CL/EM: T _r = 2,80 min [8] [ESIpos]: m/z = 492 (M+H) ⁺

(continuación)

Nº de ejemplo	Estructura	T _r de CL/EM o HPLC, EM [procedimiento]
507		CL/EM: T _r = 2,66 min [8] [ESIpos]: m/z = 522 (M+H) ⁺
508		CL/EM: T _r = 2,68 min [8] [ESIpos]: m/z = 478 (M+H) ⁺

Ejemplo 509

Amida del ácido 2-[3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]-N-[2-amino-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]etil]-acético



5

Se disponen el ácido carboxílico del ejemplo 229A (enantiómero 1; 23 mg, 63 μ mol) y HOBt (13 mg, 94 μ mol) en 0,91 ml de DMF y se añaden a temperatura ambiente 18 mg (94 μ mol) de EDC. Después de 20 min, se añaden 25 mg (0,11 mmol) del compuesto del ejemplo 184a, así como 22 μ l (0,13 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina, y se agita

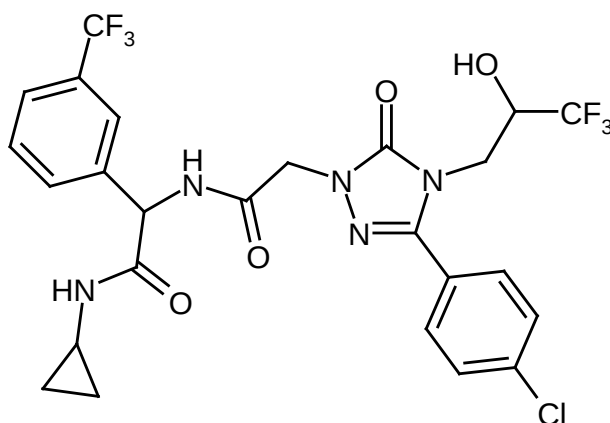
la mezcla durante una noche a temperatura ambiente. Se añade luego 1 ml de ácido clorhídrico 1 N y se separa la mezcla directamente mediante HPLC preparativa (procedimiento 20). Se obtienen 26 mg (73 % d.t.) del compuesto del título.

CL/EM [procedimiento 23]: $T_r = 2,06$ min; $m/z = 566$ ($M+H$)⁺

- 5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 3,82$ (dd, 1H), 3,96 (d a, 1H), 4,26 (m, 1H), 4,50-4,70 (m, 2H [sistema ABM]), 5,51 (d, 1H), 6,89 (t, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,57-7,65 (m, 3H), 7,68 (d, 1H), 7,70-7,77 (m, 3H), 7,81 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 9,99 (d, 1H).

Ejemplo 510

- 10 Amida del ácido 2-([3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]-acetilamino)-N-ciclopropil-2-[3-(trifluorometil)fenil]-acético



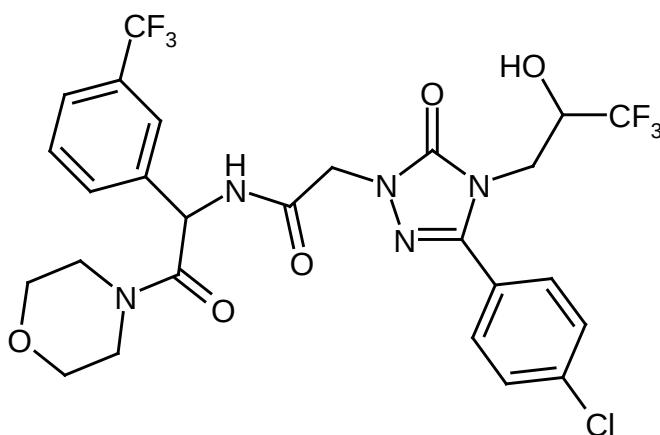
De forma análoga a la preparación del ejemplo 509, se obtienen a partir de 25 mg (69 μ mol) de ácido carboxílico del ejemplo 229A y 31 mg (82 μ mol) del compuesto del ejemplo 181A 27 mg (65 % d.t.) del compuesto del título.

CL/EM [procedimiento 23]: $T_r = 2,24$ min; $m/z = 606$ ($M+H$)⁺

- 15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 0,25$ -0,35 (m, 1H), 0,39-0,48 (m, 1H), 0,55-0,71 (m, 2H), 2,58-2,69 (m, 1H), 3,82 (dd, 1H), 3,96 (d a, 1H), 4,26 (m, 1H), 4,53-4,65 (m, 2H [sistema ABM]), 5,48 (d, 1H), 6,89 (t, 1H), 7,57-7,79 (m, 8H), 8,53 (d, 1H), 9,06 (d, 1H).

Ejemplo 511

- 20 Amida del ácido 2-[3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]-N-[2-morfolin-4-il-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]etil]-acético



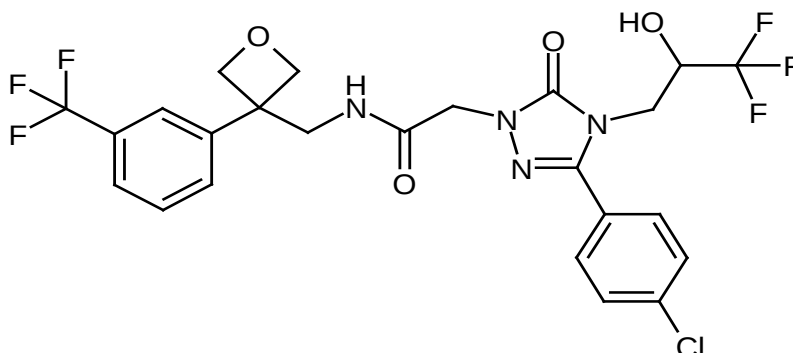
De forma análoga a la preparación del ejemplo 509, se obtienen a partir de 21 mg (58 μ mol) de ácido carboxílico del ejemplo 229A y 28 mg (70 μ mol) del compuesto del ejemplo 177A 36 mg (97 % d.t.) del compuesto del título.

CL/EM [procedimiento 8]: $T_r = 2,57$ min; $m/z = 636$ ($M+H$)⁺

- 25 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 3,18$ -3,39 (m, 2H), 3,40-3,66 (m, 6H), 3,83 (dd, 1H), 3,97 (d a, 1H), 4,26 (m, 1H), 4,49-4,59 (m, 2H [sistema ABM]), 6,03 (d, 1H), 6,90 (dd, 1H), 7,59-7,79 (m, 8H), 8,53 (d, 1H), 9,07 (d, 1H).

Ejemplo 512

2-[3-(4-Clorofenil)-5-oxo-4-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]-N-({3-[3-(trifluorometil)fenil]oxetan-3-il}metil)acetamida



A 24,8 mg (68 μ mol) del ácido carboxílico del ejemplo 229A (enantiómero 1) en 710 μ l de DMF se añaden consecutivamente 14 mg (102 μ mol) de HOBT, 20 mg (102 μ mol) de EDC, 20 mg (75 μ mol) del compuesto del ejemplo 252A, así como 17 μ l de *N,N*-diisopropiletilamina (95 μ mol). Se agita la mezcla de reacción durante una noche a temperatura ambiente y luego se separa directamente mediante HPLC preparativa (procedimiento 20). Se purifican las fracciones que contienen producto y se concentran en un evaporador rotatorio. El residuo contiene el compuesto del título, así como productos secundarios, y se purifica adicionalmente mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: ciclohexano/éster etílico de ácido acético 7:1). Se obtienen así 9 mg (23 % d.t.) del compuesto del título.

CL/EM [procedimiento 22]: T_r = 2,07 min; m/z = 579 $[M+H]^+$

RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 3,82 (dd, 1H), 3,95 (dd, 1H), 4,26 (m, 1H), 4,36 (m, 2H [sistema AB]), 4,75 (m, 2H), 4,83 (d, 2H), 4,89 (d, 2H), 6,90 (d, 1H), 7,46-7,76 (m, 8H), 8,29 (t, 1H).

B. Valoración de la actividad farmacológica

Se puede demostrar la actividad farmacológica de los compuestos de acuerdo con la invención en los siguientes ensayos:

Abreviaturas:

EDTA	Ácido etilendiaminotetracético
DMEM	Medio Eagle modificado de Dulbecco
FCS	Suero bovino fetal
HEPES	Ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazinetanosulfónico
SmGM	Medio de crecimiento para células del músculo liso
Tris-HCl	Clorhidrato de 2-amino-2-(hidroximetil)-1,3-propanodiol
UtSMC	Células de músculo liso uterino

B-1. Ensayo in vitro celular para la determinación de la actividad del receptor de vasopresina

La identificación de agonistas y antagonistas de los receptores V1a y V2 de vasopresina de hombres y ratas, así como la cuantificación de la actividad de los compuestos según la invención, se realiza con la ayuda de líneas celulares recombinantes. Estas células derivan originalmente de una célula epitelial de ovario de hámster (Chinese Hamster Ovary, CHO K1, ATCC: American Type Culture Collection, Manassas, VA 20108, Estados Unidos). Las líneas celulares del ensayo expresan constitutivamente una forma modificada de la fotoproteína sensible al calcio aequorina, que emite luz tras reconstitución con el cofactor coelenterazina en el aumento de las concentraciones de calcio libre [Rizzuto R, Simpson AW, Brini M, Pozzan T, *Nature* 358, 325-327 (1992)]. Adicionalmente, se transfectan las células establemente con los receptores V1a o V2 de hombres o ratas. En el caso de receptores V2 que se acoplan a G, se transfectan las células establemente con otro gen que codifica la proteína $G_{\alpha 16}$ promiscua [Amatruda TT, Steele DA, Slepak VZ, Simon MI, *Proceedings in the National Academy of Science USA* 88, 5587-5591 (1991)]. Las células de ensayo del receptor de vasopresina resultantes reaccionan a la estimulación de los receptores de vasopresina expresados recombinantemente con una liberación intracelular de iones de calcio, que se pueden cuantificar mediante la luminiscencia de aequorina resultante con un luminómetro adecuado [Milligan G, Marshall F, Rees S, *Trends in Pharmacological Sciences* 17, 235-237 (1996)].

Protocolo de ensayo:

Se disponen las células el día antes del ensayo en medio de cultivo (DMEM, FCS al 10 %, glutamina 2 mM, HEPES 10 mM) en placas de microvaloración de 384 pocillos y se mantienen en un incubador celular (humedad del aire 96 %, CO_2 al 5 % en v/v, 37 °C). El día del ensayo se cambia el medio de cultivo por una solución Tyrode (NaCl 140 mM, KCl 5 mM, $MgCl_2$ 1 mM, $CaCl_2$ 2 mM, glucosa 20 mM, HEPES 20 mM) que contiene adicionalmente el cofactor

5 coelenterazina (50 μM), y a continuación se incubaba la placa de microvaloración durante 3 a 4 horas adicionales. Se disponen las sustancias de ensayo a distintas concentraciones durante 10 a 20 minutos en las cavidades de la placa de microvaloración, antes de añadir el agonista $[\text{Arg}^8]$ -vasopresina, y se mide inmediatamente la señal de luz resultante en un luminómetro. Se realiza el cálculo de los valores de Cl_{50} con ayuda del programa informático GraphPad PRISM (versión 3.02).

En la siguiente tabla se indican valores de Cl_{50} representativos de los compuestos según la invención en las líneas celulares transfectadas con los receptores V1a o V2 humanos:

Tabla

Nº de ejemplo	Cl_{50} hV1a [μM]	Cl_{50} hV2 [μM]
25	6,3	0,18
28	0,030	0,18
29	0,17	0,009
59	1,1	0,009
63	0,038	>10
75	0,39	0,026
84	0,32	0,008
101	0,094	1,1
143	0,96	0,006
145	0,095	0,007
151	3,4	0,93
153	0,042	0,012
159	0,44	0,42
207	0,23	0,063
209	0,14	0,26
214	6,3	0,18
216	0,073	0,006
219	0,090	0,009
221	0,165	0,030
227	0,008	0,037
230	0,783	0,083
241	0,076	0,271
251	0,037	0,013
252	0,018	0,447
260	0,030	0,154
262	0,157	0,005
265	0,028	0,749
284	0,009	0,191
288	0,761	0,666
296	0,054	0,009

(continuación)

Nº de ejemplo	Cl ₅₀ hV1a [µM]	Cl ₅₀ hV2 [µM]
305	0,093	0,784
313	0,003	1,025
320	0,024	1,517
321	0,050	0,51
325	0,107	0,028
340	0,039	1,149
348	0,004	0,217
357	0,338	0,005
359	0,019	0,009
364	0,022	0,008
386	0,611	0,023
394	0,019	0,019
415	0,870	0,026
421	0,032	0,088
423	0,157	0,015
433	0,199	0,009
439	0,058	0,077
443	0,093	0,023
451	0,012	0,002
457	0,043	0,029
462	0,373	0,046
467	0,439	0,026
471	0,039	0,002
475	0,328	0,020
476	1,229	0,094
482	0,009	0,25
485	0,012	0,002
489	0,035	0,002
494	0,049	0,257
496	0,166	0,576
501	0,012	0,003
503	0,025	0,221
508	0,005	0,336
509	0,008	0,004
510	0,004	0,007
511	0,004	0,011

B-2. Estudios de unión en preparaciones de membrana de células de músculo liso humano del útero para la determinación de la afinidad del receptor de oxitocina

Se cultivan células de músculo liso humano del útero (UtSMC; compañía Cambrex Bio Science, Walkersville, EEUU) en medio SmGM-2 (compañía Cambrex Bio Science). Después de alcanzar el 80 % de confluencia, se suspenden las células en 10 ml de tampón de homogenización enfriado con hielo (Tris-HCl 10 mM, EDTA 5 mM, pH 7,4) por 175 cm² de superficie de cultivo celular y se homogeneiza por medio de un equipo Ultra-Turrax. Se centrifugan los homogeneizados durante 10 minutos a 1.000 g y a 4 °C. Se recoge el sobrenadante y se centrifuga durante 20 minutos a 35.000 g y a 4 °C. Se recoge el precipitado de membrana con los receptores de oxitocina en 10 ml de tampón de unión (Tris-HCl 50 mM, MgCl₂ 10 mM, pH 7,4) y se conserva a -80 °C. Para el ensayo de unión, se mezclan 100 µg de la preparación de membrana con el radioligando [³H]-oxitocina (0,5 nM) y se incuban con concentraciones crecientes de los compuestos de ensayo en tampón de unión con albúmina de suero bovino al 0,1 % a temperatura ambiente durante 60 minutos. Se detiene la incubación mediante centrifugación de 10 minutos a 10.000 g y posterior lavado con albúmina de suero bovino al 0,1 % a 4 °C. Se centrifuga de nuevo durante 10 minutos a 10.000 g y a 4 °C. Se resuspende el precipitado en 0,1 ml de lejía de sosa 1 N y se transfiere a tubitos de centelleo. Tras la adición de 4 ml de líquido de centelleo Ultima Gold, se cuantifica la radioactividad unida a la membrana por medio de un contador de centelleo IC LS6000 (compañía BeckmanCoulter). Se define la radioactividad en presencia de oxitocina 1 µM como la unión no específica. El cálculo de los valores de CI₅₀ se realiza con la ayuda del programa informático GraphPad PRISM (versión 3.02).

B-3. Ensayo *in vivo* para la detección del efecto cardiovascular: medida de la presión sanguínea en ratas anestesiadas

Se introducen en ratas Wistar macho (de 350 a 450 g de peso corporal) con anestesia por isoflurano (2 % de isoflurano, 33 % de oxígeno y 65 % de óxido de nitrógeno) tubos flexibles de polietileno (PE-50; Intramedic®), que se han prellenado con solución de cloruro de sodio isotónica que contiene heparina (500 I.E./ml), por la arteria femoral y por la vena femoral, y a continuación se juntan. Por la entrada de la vena se administran con la ayuda de una jeringuilla las sustancias de ensayo. El catéter arterial se conecta con un transductor de presión, que facilita su señal a un ordenador de sobremesa equipado con un programa informático de registro adecuado. En función de la curva de presión registrada continuamente, se determinan la presión sanguínea sistólica y diastólica y se calcula a partir de éstas la presión arterial media, así como la frecuencia cardíaca. En una variante adicional del diseño del experimento, se abre adicionalmente el espacio abdominal, se expone la vejiga y mediante un pequeño corte se introduce un conducto de plástico en la vejiga y se fija con sutura, con el que se recoge continuamente la orina.

En un experimento típico, se administra al animal de ensayo una inyección intravenosa rápida con una cantidad definida de Arg-vasopresina en solución isotónica de cloruro de sodio, después de alcanzarse de nuevo los valores de partida de presión sanguínea, se administra la sustancia que se va a probar como inyección intravenosa rápida en un disolvente adecuado. Después de esto, se administra a intervalos definidos de nuevo la misma cantidad de Arg-vasopresina que al comienzo. En función de los valores de presión sanguínea, se determina hasta qué punto y con qué duración la sustancia de ensayo contrarresta el efecto de aumento de la presión sanguínea de la Arg-vasopresina. Los animales de control reciben sólo disolvente en lugar de sustancia de ensayo.

Los compuestos según con la invención producen tras administración por vía intravenosa, en comparación con los controles de disolvente, una inhibición del aumento de la presión sanguínea causada por la Arg-vasopresina.

B-4. Ensayo *in vivo* para la detección del efecto cardiovascular: experimentos de diuresis en ratas despiertas en jaulas de metabolismo

Se mantienen ratas Wistar (de 300 a 450 g de peso corporal) con acceso libre a alimento (Altromina) y agua potable. Durante el experimento, se mantienen los animales durante 4 a 6 horas individualmente en jaulas de metabolismo adecuadas para ratas de esta clase de peso (compañía Tecniplast Deutschland GmbH, D-82383 Hohenpeißenberg) con acceso libre a agua potable. Al comienzo del experimento, se administra a los animales la sustancia que se va a probar en un volumen de 3 ml/kg de peso corporal de un disolvente adecuado con ayuda de una sonda esofágica al estómago. Los animales que sirven como control reciben sólo disolvente. Los controles y ensayos con sustancia se llevan a cabo el mismo día paralelamente. Los grupos de control y grupos de dosis de sustancia se componen cada uno de 3 a 6 animales. Durante el experimento, se recoge la orina excretada por los animales continuamente en un recipiente de recogida en el suelo de jaula. Para cada animal, se determina separadamente el volumen de orina por unidad de tiempo y se mide la concentración de iones de sodio o potasio excretados en la orina por medio de procedimientos convencionales de espectrometría de llama. Para obtener una cantidad de orina suficiente, se introduce a los animales al comienzo del experimento por sonda esofágica una cantidad definida de agua (típicamente 10 ml por kg de peso corporal). Antes del comienzo del ensayo y tras el final del experimento, se determina el peso corporal de los animales individualmente.

Los compuestos según la invención producen tras administración por vía oral, en comparación con las aplicaciones de control con disolvente, una excreción aumentada de orina, que se basa esencialmente en una excreción aumentada de agua (acuarexis).

C. Ejemplos de realización para composiciones farmacéuticas

Los compuestos según la invención se pueden transformar como sigue en preparaciones farmacéuticas:

Comprimidos:**Composición:**

100 mg del compuesto según la invención, 50 mg de lactosa (monohidratada), 50 mg de almidón de maíz (nativo), 10 mg de polivinilpirrolidona (PVP 25) (compañía BASF, Ludwigshafen, Alemania) y 2 mg de estearato de magnesio.

Peso del comprimido 212 mg. Diámetro 8 mm, radio de curvatura 12 mm.

Preparación:

- 5 Se granula la mezcla del compuesto según la invención, lactosa y almidón con una solución al 5 % (m/m) de PVP en agua. Se mezcla el granulado tras el secado con el estearato de magnesio durante 5 minutos. Se comprime esta mezcla con una prensa de comprimidos habitual (para formato del comprimido, véase anteriormente). Como valor nominal para la compresión, se usa una fuerza de prensa de 15 kN.

Suspensión administrable por vía oral:

Composición:

- 10 1.000 mg del compuesto según la invención, 1.000 mg de etanol (al 96 %), 400 mg de Rhodigel® (goma xantana de la compañía FMC, Pennsylvania, Estados Unidos) y 99 g de agua.

Una monodosis de 100 mg del compuesto según la invención corresponde a 10 ml de suspensión oral.

Preparación:

- 15 Se suspende el Rhodigel en etanol, se incorpora a la suspensión el compuesto según la invención. Se realiza la adición del agua con agitación. Hasta que termina el hinchamiento del Rhodigel, se agita aproximadamente durante 6 horas.

Solución administrable por vía oral:

Composición:

500 mg del compuesto según la invención, 2,5 g de polisorbato y 97 g de polietilenglicol 400. Una monodosis de 100 mg del compuesto según la invención corresponde a 20 g de solución oral.

- 20 Preparación:

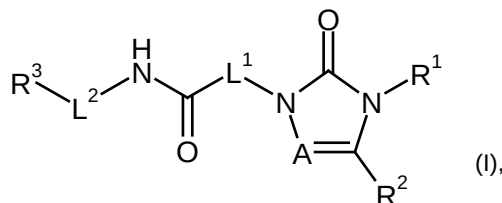
Se suspende el compuesto según la invención en la mezcla de polietilenglicol y polisorbato con agitación. El proceso de agitación se continúa hasta la disolución completa del compuesto según la invención.

Solución por vía i.v.:

- 25 Se disuelve el compuesto según la invención a una concentración por debajo de la solubilidad de saturación en un disolvente fisiológicamente aceptable (por ejemplo, solución de sal común isotónica, solución de glucosa al 5 % y/o solución de PEG 400 al 30 %). Se filtra la solución estéril y se envasa en recipientes para inyección estériles y exentos de pirógenos.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (I)



5 en la que

A representa N o C-R⁴, en el que

R⁴ significa hidrógeno o alquilo (C₁-C₄),

10 R¹ representa alquilo (C₁-C₆), alqueno (C₂-C₆) o alquino (C₂-C₆), que pueden estar sustituidos respectivamente de una a tres veces, de forma igual o distinta, con restos seleccionados de la serie halógeno, ciano, oxo, trifluorometilo, cicloalquilo (C₃-C₇), fenilo, -OR¹⁰, -NR¹¹R¹², -C(=O)-OR¹³ y -C(=O)-NR¹⁴R¹⁵, en los que

(i) el cicloalquilo (C₃-C₇) puede estar sustituido hasta dos veces de forma igual o distinta con alquilo (C₁-C₄), oxo, hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄) y/o amino,

15 (ii) el fenilo puede estar sustituido hasta tres veces, de forma igual o distinta, con restos seleccionados de la serie halógeno, ciano, nitro, alquilo (C₁-C₄), trifluorometilo, hidroxilo, hidroximetilo, alcoxi (C₁-C₄), trifluorometoxi, alcoxi (C₁-C₄)-metilo, hidroxicarbonilo, alcoxi (C₁-C₄)-carbonilo, aminocarbonilo, monoalquil (C₁-C₄)-aminocarbonilo y dialquil (C₁-C₄)-aminocarbonilo,

(iii) R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴ y R¹⁵ significan independientemente entre sí en cada aparición individual hidrógeno, alquilo (C₁-C₆) o cicloalquilo (C₃-C₇), en los que

20 el alquilo (C₁-C₆) puede estar sustituido a su vez hasta dos veces, de forma igual o distinta, con amino, hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄), hidroxicarbonilo y/o alcoxi (C₁-C₄)-carbonilo

y

el cicloalquilo (C₃-C₇) puede estar sustituido a su vez hasta dos veces, de forma igual o distinta, con alquilo (C₁-C₄), oxo, hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄) y/o amino,

y/o

25 (iv) R¹¹ y R¹², así como R¹⁴ y R¹⁵, forman respectivamente por parejas, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterociclo de 4 a 7 miembros que puede contener un heteroátomo adicional de la serie N, O y S y estar sustituido hasta dos veces, de forma igual o distinta, con alquilo (C₁-C₄), oxo, hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄) y/o amino,

o

30 R¹ representa cicloalquilo (C₃-C₇) que puede estar sustituido hasta dos veces, de forma igual o distinta, con alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), hidroxilo, amino y/o oxo,

R² representa fenilo, naftilo, tienilo, benzotienilo, furilo o benzofurilo, que pueden estar sustituidos respectivamente de una a tres veces, de forma igual o distinta, con restos seleccionados de la serie halógeno, ciano, nitro, alquilo (C₁-C₄), trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄), trifluorometoxi y fenilo,

35 en los que el resto fenilo citado por último puede estar sustituido hasta dos veces, de forma igual o distinta, con restos seleccionados de la serie halógeno, ciano, nitro, alquilo (C₁-C₄), trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄), trifluorometoxi, hidroxialquilo (C₁-C₄) y alquil (C₁-C₄)-tio,

L¹ representa un grupo de fórmula -(CR^{5A}R^{5B})_m-, en la que

m significa el número 1, 2 ó 3

40 y

R^{5A} y R^{5B} significan independientemente entre sí hidrógeno o alquilo (C₁-C₄)

o

dos restos R^{5A} y R^{5B} unidos al mismo átomo de carbono están unidos entre sí y forman conjuntamente un puente -(CH₂)_n-, en el que

n significa el número 2, 3, 4 ó 5,

o en el caso de que m represente el número 2 ó 3,

dos restos R^{5A} y/o R^{5B} unidos a átomos de carbono adyacentes (1,2- o 2,3-) o no adyacentes (1,3-) están unidos entre sí y forman conjuntamente un puente $-(CH_2)_p-$, en el que

5 p significa el número 1, 2, 3 ó 4,

en el que en el caso de que el grupo $-CR^{5A}R^{5B}-$ aparezca varias veces, los significados individuales de R^{5A} y R^{5B} pueden ser respectivamente iguales o distintos,

o

L^1 representa un grupo de fórmula



10

L^2 representa un grupo de fórmulas $*-CR^{6A}R^{6B}-(CR^{7A}R^{7B})_q-$ o $*-CR^{6A}R^{6B}-CR^{7A}R^{7B}-O-$, en las que

* significa el sitio de unión con el átomo de N del agrupamiento amida,

q significa el número 0, 1 ó 2,

R^{6A} significa hidrógeno o alquilo C_1-C_4 ,

15 R^{6B} significa hidrógeno, alquilo (C_1-C_4), trifluorometilo, cicloalquilo (C_3-C_6) o fenilo, que puede estar sustituido hasta dos veces, de forma igual o distinta, con halógeno, alquilo (C_1-C_4) y/o trifluorometilo, o un resto de fórmulas $-C(=O)-OR^{16}$ o $-C(=O)-NR^{17}R^{18}$, en las que

R^{16} , R^{17} y R^{18} representan independientemente entre sí hidrógeno, alquilo (C_1-C_4) o cicloalquilo (C_3-C_6)

o

20 R^{17} y R^{18} , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclo de 4 a 6 miembros que puede contener un heteroátomo adicional del grupo de N, O y S y estar sustituido hasta dos veces, de forma igual o distinta, con alquilo (C_1-C_4), hidroxilo y/o alcoxi (C_1-C_4),

o

R^{6A} y R^{6B} están unidos entre sí y forman conjuntamente un puente $-(CH_2)_r-$, en el que

25 r significa el número 2, 3, 4 ó 5

y un grupo CH_2 del puente puede estar intercambiado por $-O-$, $-S-$ o $>N-R^{19}$, en el que

R^{19} representa hidrógeno o alquilo (C_1-C_4),

R^{7A} significa hidrógeno, flúor, alquilo (C_1-C_4) o alcoxi (C_1-C_4),

30 R^{7B} significa hidrógeno, flúor, alquilo (C_1-C_4), hidroxialquilo (C_1-C_4) o un resto de fórmulas $-OR^{20}$, $-NR^{21}R^{22}$, $-C(=O)-OR^{23}$ o $-C(=O)-NR^{24}R^{25}$, en las que

R^{20} , R^{21} , R^{22} , R^{23} , R^{24} y R^{25} representan independientemente entre sí hidrógeno, alquilo (C_1-C_4) o cicloalquilo (C_3-C_6)

o

35 R^{21} y R^{22} , así como R^{24} y R^{25} , forman respectivamente por parejas, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterociclo de 4 a 6 miembros que puede contener un heteroátomo adicional del grupo de N, O y S y estar sustituido hasta dos veces, de forma igual o distinta, con alquilo (C_1-C_4), hidroxilo y/o alcoxi (C_1-C_4),

o

R^{7A} y R^{7B} forman conjuntamente un grupo oxo

40

o

R^{7A} y R^{7B} están unidos entre sí y forman conjuntamente un puente $-(CH_2)_s-$, en el que

s significa el número 2, 3, 4 ó 5

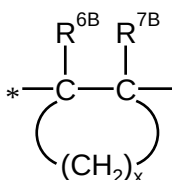
y un grupo CH₂ del puente puede estar intercambiado por -O-, -S- o >N-R²⁶, en el que

R²⁶ representa hidrógeno o alquilo (C₁-C₄),

en el que en el caso de que el grupo -CR^{7A}R^{7B}- aparezca varias veces, los significados individuales de R^{7A} y R^{7B} pueden ser respectivamente iguales o distintos,

5 o

L² representa un grupo de fórmula



en la que

* significa el sitio de unión con el átomo de N del agrupamiento amida,

10 x significa el número 1, 2, 3 ó 4,

pudiendo estar un grupo CH₂ del anillo intercambiado por -O-, -S- o >N-R²⁷, en el que

R²⁷ representa hidrógeno o alquilo (C₁-C₄),

y

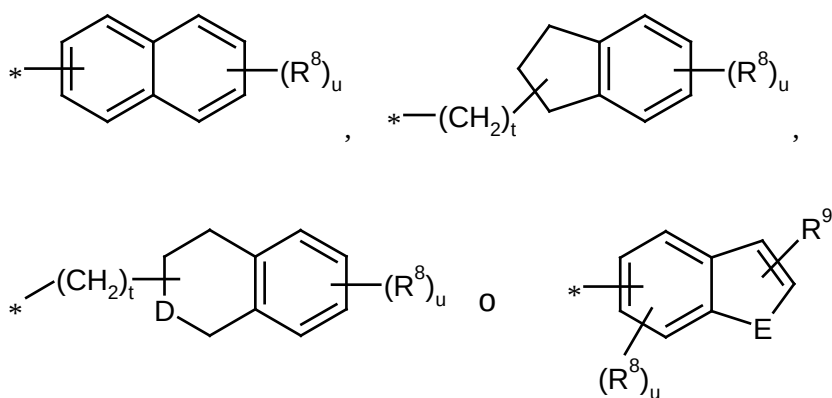
R^{6B} y R^{7B} tienen respectivamente los significados dados anteriormente,

15 R³ representa fenilo, naftilo o heteroarilo de 5 a 10 miembros con hasta tres heteroátomos de la serie N, O y/o S, que pueden estar sustituidos respectivamente de una a tres veces, de forma igual o distinta, con restos seleccionados de la serie halógeno, ciano, nitro, alquilo (C₁-C₄), trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄), trifluorometoxi, alquil (C₁-C₄)-tio, alquil (C₁-C₄)-sulfonilo, alquil (C₁-C₄)-sulfonilo, dialquil (C₁-C₄)-amino y fenilo,

20 en los que el resto fenilo citado en último lugar puede estar sustituido a su vez hasta dos veces, de forma igual o distinta, con halógeno, ciano, nitro, alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), trifluorometilo y/o trifluorometoxi,

o el agrupamiento

L²-R³ forma conjuntamente un grupo de fórmulas



en las que

25 * significa el sitio de unión con el átomo de N del agrupamiento amida,

D significa CH₂ u O,

E significa NH, N-CH₃, O o S,

t significa el número 0 ó 1,

30 R⁸ significa un sustituyente seleccionado de la serie halógeno, ciano, nitro, alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), trifluorometilo y trifluorometoxi,

u significa el número 0, 1 ó 2,

en las que en el caso de que el sustituyente R^8 aparezca varias veces, sus significados pueden ser iguales o distintos,

y

5 R^9 significa hidrógeno o alquilo (C_1-C_4),

así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

2. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, en la que

A representa N o $C-R^4$, en el que

10 R^4 significa hidrógeno o alquilo (C_1-C_4),

R^1 representa alquilo (C_1-C_6), que puede estar sustituido con hidroxilo, alcoxi (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_7) o fenilo, o representa cicloalquilo (C_3-C_7),

en los que los restos cicloalquilo citados pueden estar sustituidos a su vez hasta dos veces, de forma igual o distinta, con alquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4), hidroxilo, amino y/o oxo

15 y

el resto fenilo puede estar sustituido hasta tres veces, de forma igual o distinta, con halógeno, ciano, nitro, alquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4), trifluorometilo y/o trifluorometoxi,

20 R^2 representa fenilo, naftilo, tienilo, benzotienilo, furilo o benzofurilo, que pueden estar sustituidos respectivamente hasta tres veces, de forma igual o distinta, con halógeno, ciano, nitro, alquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4), trifluorometilo, trifluorometoxi y/o fenilo,

en los que el resto fenilo citado en último lugar puede estar sustituido a su vez hasta dos veces, de forma igual o distinta, con halógeno, ciano, nitro, alquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4), trifluorometilo y/o trifluorometoxi,

L^1 representa un grupo de fórmula $-(CR^{5A}R^{5B})_m-$, en la que

m significa el número 1, 2 ó 3

25 y

R^{5A} y R^{5B} significan independientemente entre sí hidrógeno o alquilo (C_1-C_4)

o

dos restos R^{5A} y R^{5B} unidos al mismo átomo de carbono están unidos entre sí y forman conjuntamente un puente $-(CH_2)_n-$, en el que

30 n significa el número 2, 3, 4 ó 5,

o en el caso en que m represente el número 2 ó 3,

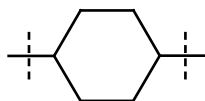
dos restos R^{5A} y/o R^{5B} unidos a átomos de carbono adyacentes (1,2- o 2,3-) o no adyacentes (1,3-) están unidos entre sí y forman conjuntamente un puente $-(CH_2)_p-$, en el que

p significa el número 1, 2, 3 ó 4,

35 en el que en el caso de que el grupo $-(CR^{5A}R^{5B})_m-$ aparezca varias veces, los significados individuales de R^{5A} y R^{5B} pueden ser respectivamente iguales o diferentes,

o

L^1 representa un grupo de fórmula



40 L^2 representa un grupo de fórmulas $*-CR^{6A}R^{6B}-(CR^{7A}R^{7B})_q-$ o $*-CR^{6A}R^{6B}-CR^{7A}R^{7B}-O-$, en las que

* significa el sitio de unión con el átomo de N del agrupamiento amida,

q significa el número 0, 1 ó 2,

R^{6A} significa hidrógeno o alquilo (C_1-C_4),

R^{6B} significa hidrógeno, alquilo (C_1-C_4), trifluorometilo, cicloalquilo (C_3-C_6) o fenilo, que puede estar sustituido hasta dos veces, de forma igual o distinta, con halógeno, alquilo (C_1-C_4) y/o trifluorometilo

o

- 5 R^{6A} y R^{6B} están unidos entre sí y forman conjuntamente un puente $-(CH_2)_r-$, en el que r significa el número 2, 3, 4, ó 5,

y

R^{7A} y R^{7B} significan independientemente entre sí hidrógeno o alquilo (C_1-C_4),

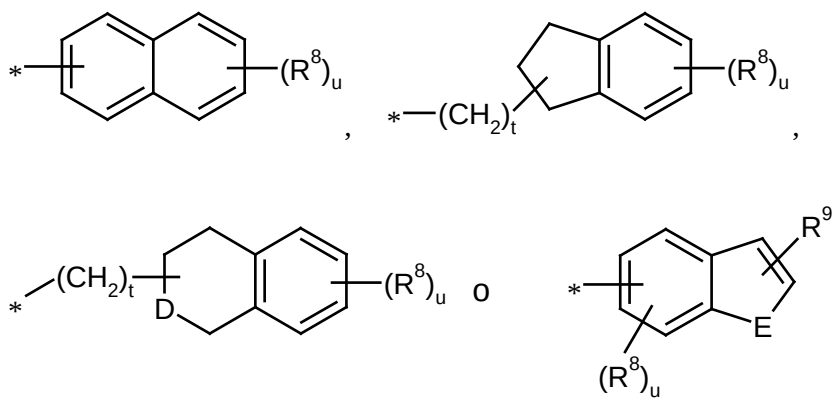
- 10 en el que en el caso de que el grupo $-CR^{7A}R^{7B}-$ aparezca varias veces, los significados individuales de R^{7A} y R^{7B} pueden ser respectivamente iguales o distintos,

R^3 representa fenilo, naftilo o heteroarilo de 5 ó 10 miembros con hasta tres heteroátomos de la serie N, O y/o S, que pueden estar sustituidos respectivamente hasta tres veces, de forma igual o distinta, con halógeno, ciano, nitro, alquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4), trifluorometilo, trifluorometoxi, dialquil (C_1-C_4)-amino y/o fenilo,

- 15 en los que el resto fenilo citado por último puede estar sustituido hasta dos veces, de forma igual o distinta, con halógeno, ciano, nitro, alquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4), trifluorometilo y/o trifluorometoxi,

o el agrupamiento

L^2-R^3 forma conjuntamente un grupo de fórmulas



en las que

- 20 * significa el punto de unión con el átomo de N del agrupamiento amida,

D significa CH_2 u O,

E significa NH, N- CH_3 , O o S,

t significa el número 0 ó 1,

- 25 R^8 significa un sustituyente seleccionado del grupo de halógeno, ciano, nitro, alquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4), trifluorometilo y trifluorometoxi,

u significa el número 0, 1 ó 2,

en los que en el caso de que el sustituyente R^8 aparezca varias veces, sus significados pueden ser iguales o distintos,

y

- 30 R^9 significa hidrógeno o alquilo (C_1-C_4),

así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

3. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, en la que

A representa N o C- R^4 , en el que

R^4 significa hidrógeno o alquilo (C_1-C_4),

R^1 representa alquilo (C_1-C_6) que puede estar sustituido de una a tres veces, de forma igual o distinta, con restos seleccionados de la serie flúor, cloro, ciano, oxo, trifluorometilo, cicloalquilo (C_3-C_6), fenilo, $-OR^{10}$, $-NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)-OR^{13}$ y $-C(=O)-NR^{14}R^{15}$, en los que

5 (i) el cicloalquilo (C_3-C_6) puede estar sustituido hasta dos veces, de forma igual o distinta, con alquilo (C_1-C_4), oxo, hidroxilo, alcoxi (C_1-C_4) y/o amino,

10 (ii) el fenilo puede estar sustituido hasta tres veces, de forma igual o distinta, con restos seleccionados de la serie flúor, cloro, ciano, alquilo (C_1-C_4), trifluorometilo, hidroxilo, hidroximetilo, alcoxi (C_1-C_4), trifluorometoxi, alcoxi (C_1-C_4)-metilo, hidroxicarbonilo, alcoxi (C_1-C_4)-carbonilo, monoalquil (C_1-C_4)-aminocarbonilo y dialquil (C_1-C_4)-aminocarbonilo,

(iii) R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} y R^{15} significan independientemente entre sí en cada aparición individual hidrógeno, alquilo (C_1-C_4) o cicloalquilo (C_3-C_6), en los que

el alquilo (C_1-C_4) puede estar sustituido a su vez hasta dos veces, de forma igual o distinta, con amino, hidroxilo, alcoxi (C_1-C_4), hidroxicarbonilo y/o alcoxi (C_1-C_4)-carbonilo

15 y

el cicloalquilo (C_3-C_6) puede estar sustituido a su vez hasta dos veces, de forma igual o distinta, con alquilo (C_1-C_4), oxo, hidroxilo, alcoxi (C_1-C_4) y/o amino,

y/o

20 (iv) R^{11} y R^{12} , así como R^{14} y R^{15} , forman respectivamente por parejas, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterociclo de 4 a 6 miembros que puede contener un heteroátomo adicional del grupo de N y O y estar sustituido hasta dos veces, de forma igual o distinta, con alquilo (C_1-C_4), oxo, hidroxilo, alcoxi (C_1-C_4) y/o amino,

o

25 R^1 representa alqueno (C_2-C_6) que puede estar sustituido con hidroxilo, alcoxi (C_1-C_4), hidroxicarbonilo o alcoxi (C_1-C_4)-carbonilo,

o

representa cicloalquilo (C_3-C_6) que puede estar sustituido hasta dos veces, de forma igual o distinta, con alquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4), hidroxilo, amino y/o oxo,

30 R^2 representa fenilo o tienilo que pueden estar sustituidos de una a tres veces, de forma igual o distinta, con restos seleccionados de la serie flúor, cloro, ciano, alquilo (C_1-C_4), trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi (C_1-C_4), trifluorometoxi y fenilo,

en los que el resto fenilo citado en último lugar puede estar sustituido por su parte hasta dos veces, de forma igual o distinta, con restos seleccionados de la serie flúor, cloro, ciano, alquilo (C_1-C_4), trifluorometilo, alcoxi (C_1-C_4) y trifluorometoxi,

35 L^1 representa un grupo de fórmula $-CR^{5A}R^{5B}-$, en la que

R^{5A} y R^{5B} significan independientemente entre sí hidrógeno o alquilo (C_1-C_4),

L^2 representa un grupo de fórmula $*-CR^{6A}R^{6B}-(CR^{7A}R^{7B})_q-$, en la que

* significa el sitio de unión con el átomo de N del agrupamiento amida,

q significa el número 0 ó 1,

40 R^{6A} significa hidrógeno o alquilo (C_1-C_4),

R^{6B} significa hidrógeno, alquilo (C_1-C_4), trifluorometilo, cicloalquilo (C_3-C_6) o fenilo, que puede estar sustituido hasta dos veces, de forma igual o distinta, con flúor, cloro, alquilo (C_1-C_4) y/o trifluorometilo, o significa un resto de fórmulas $-C(=O)-OR^{16}$ o $-C(=O)-NR^{17}R^{18}$, en las que

R^{16} , R^{17} y R^{18} representan independientemente entre sí hidrógeno, alquilo (C_1-C_4) o cicloalquilo (C_3-C_6)

45 o

R^{17} y R^{18} , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclo de 4 a 6 miembros que puede contener un heteroátomo adicional de la serie de N y O y estar sustituido hasta dos veces, de forma igual o distinta, con alquilo (C_1-C_4), hidroxilo y/o alcoxi (C_1-C_4),

o

50 R^{6A} y R^{6B} están unidos entre sí y forman conjuntamente un puente $-(CH_2)_r-$, en el que

r significa el número 2, 3, 4, ó 5

y un grupo CH₂ del puente puede estar intercambiado por -O-,

R^{7A} significa hidrógeno, flúor o alquilo (C₁-C₄),

5 R^{7B} significa hidrógeno, flúor, alquilo (C₁-C₄), hidroxialquilo (C₁-C₄) o un resto de fórmulas -OR²⁰, -NR²¹R²², -C(=O)-OR²³ o -C(=O)-NR²⁴R²⁵, en las que

R²⁰, R²¹, R²², R²³, R²⁴ y R²⁵ representan independientemente entre sí hidrógeno, alquilo (C₁-C₄) o cicloalquilo (C₃-C₆)

o

10 R²¹ y R²², así como R²⁴ y R²⁵, forman respectivamente por parejas, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterociclo de 4 a 6 miembros que puede contener un heteroátomo adicional de la serie de N y O y estar sustituido hasta dos veces, de forma igual o distinta, con alquilo (C₁-C₄), hidroxilo y/o alcoxi (C₁-C₄),

o

R^{7A} y R^{7B} forman conjuntamente un grupo oxo

15 o

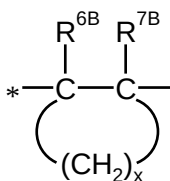
R^{7A} y R^{7B} están unidos entre sí y forman conjuntamente un puente -(CH₂)_s-, en el que

s significa el número 2, 3, 4 ó 5

y un grupo CH₂ del puente puede estar intercambiado por -O-,

o

20 L² representa un grupo de fórmula



en la que

* significa el sitio de unión con el átomo de N del agrupamiento amida,

x significa el número 1, 2, 3 ó 4,

25 pudiendo estar un grupo CH₂ del anillo intercambiado por -O-,

y

R^{6B} y R^{7B} tienen respectivamente los significados dados anteriormente,

y

30 R³ representa fenilo, naftilo o heteroarilo de 5 a 10 miembros con hasta dos heteroátomos de la serie N, O y/o S, que pueden estar sustituidos respectivamente de una a tres veces, de forma igual o distinta, con restos seleccionados de la serie flúor, cloro, ciano, alquilo (C₁-C₄), trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄), trifluorometoxi, alquil (C₁-C₄)-tio, alquil (C₁-C₄)-sulfonilo, dialquil (C₁-C₄)-amino y fenilo,

en los que el resto fenilo citado en último lugar puede estar sustituido a su vez hasta dos veces, de forma igual o distinta, con flúor, cloro, ciano, alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), trifluorometilo y/o trifluorometoxi,

35 así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

4. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 ó 2, en el que

A representa N o C-R⁴, en la que

R⁴ significa hidrógeno o alquilo (C₁-C₄),

40 R¹ representa alquilo (C₁-C₆) que puede estar sustituido con hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₆) o fenilo, o

representa cicloalquilo (C₃-C₆),

en los que los restos cicloalquilo citados pueden estar sustituidos a su vez hasta dos veces, de forma igual o distinta, con alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), hidroxilo y/o amino

y

- 5 el resto fenilo hasta dos veces, de forma igual o distinta, con halógeno, ciano, nitro, alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), trifluorometilo y/o trifluorometoxi,

R² representa fenilo, naftilo, tienilo o benzotienilo que pueden estar sustituidos respectivamente hasta tres veces, de forma igual o distinta, con halógeno, ciano, nitro, alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), trifluorometilo, trifluorometoxi y/o fenilo,

- 10 en los que el resto fenilo citado en último lugar puede estar sustituido a su vez hasta dos veces, de forma igual o distinta, con halógeno, ciano, nitro, alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), trifluorometilo y/o trifluorometoxi,

L¹ representa un grupo de fórmula $-(CR^{5A}R^{5B})_m-$, en la que

m significa el número 1, 2 ó 3

y

- 15 R^{5A} y R^{5B} significan independientemente entre sí hidrógeno o metilo

o

dos restos R^{5A} y R^{5B} unidos al mismo átomo de carbono están unidos entre sí y forman conjuntamente un puente $-(CH_2)_n-$, en el que

n significa el número 2, 3, 4 ó 5,

- 20 o en el caso de que m represente el número 2 ó 3,

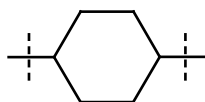
dos restos R^{5A} y/o R^{5B} unidos a átomos de carbono adyacentes (1,2- o 2,3-) o no adyacentes (1,3-) están unidos entre sí y forman conjuntamente un puente $-(CH_2)_p-$, en el que

p significa el número 1, 2, 3 ó 4,

- 25 en el que en el caso de que el grupo $-(CR^{5A}R^{5B})-$ aparezca varias veces, los significados individuales de R^{5A} y R^{5B} pueden ser respectivamente iguales o distintos,

o

L¹ representa un grupo de fórmula



L² representa un grupo de fórmula $^*-(CR^{6A}R^{6B})_q-$, en la que

- 30 * significa el sitio de unión con el átomo de N del agrupamiento amida,

q significa el número 0 ó 1,

R^{6A} significa hidrógeno o metilo,

R^{6B} significa hidrógeno, alquilo (C₁-C₄), trifluorometilo o cicloalquilo (C₃-C₆)

o

- 35 R^{6A} y R^{6B} están unidos entre sí y forman conjuntamente un puente $-(CH_2)_r-$, en el que

r significa el número 2, 3, 4 ó 5,

y

- 40 R³ representa fenilo, naftilo o heteroarilo de 5 a 10 miembros con hasta dos heteroátomos de la serie N, O y/o S que pueden estar sustituidos respectivamente hasta tres veces, de forma igual o distinta, con halógeno, ciano, nitro, alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), trifluorometilo, trifluorometoxi y/o fenilo,

en los que el resto fenilo citado en último lugar puede estar sustituido a su vez hasta dos veces, de forma igual o distinta, con halógeno, ciano, nitro, alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), trifluorometilo y/o trifluorometoxi,

así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

5. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 ó 3, en el que

A representa N o C-R⁴, en la que

5 R⁴ significa hidrógeno o metilo,

R¹ representa alquilo (C₁-C₆) que puede estar sustituido de una a dos veces, de forma igual o distinta, con restos seleccionados de la serie flúor, oxo, trifluorometilo, cicloalquilo (C₃-C₆), fenilo, -OR¹⁰, -C(=O)-OR¹³ y -C(=O)-NR¹⁴R¹⁵, en los que

10 (i) el cicloalquilo (C₃-C₆) puede estar sustituido hasta dos veces, de forma igual o distinta, con alquilo (C₁-C₄), hidroxilo y/o alcoxi (C₁-C₄),

(ii) el fenilo puede estar sustituido hasta dos veces, de forma igual o distinta, con restos seleccionados de la serie flúor, cloro, ciano, alquilo (C₁-C₄), trifluorometilo, hidroximetilo, alcoxi (C₁-C₄), hidroxicarbonilo, alcoxi (C₁-C₄)-carbonilo, aminocarbonilo, monoalquil (C₁-C₄)-aminocarbonilo y dialquil (C₁-C₄)-aminocarbonilo,

y

15 (iii) R¹⁰, R¹³, R¹⁴ y R¹⁵ significan independientemente entre sí en cada aparición individual hidrógeno, alquilo (C₁-C₄) o cicloalquilo (C₃-C₆), en los que

el alquilo (C₁-C₄) puede estar sustituido a su vez hasta dos veces, de forma igual o distinta, con hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄), hidroxicarbonilo y/o alcoxi (C₁-C₄)-carbonilo

y

20 el cicloalquilo (C₃-C₆) puede estar sustituido a su vez hasta dos veces, de forma igual o distinta, con alquilo (C₁-C₄), hidroxilo y/o alcoxi (C₁-C₄),

o

R¹ representa alqueno (C₂-C₆) que puede estar sustituido con hidroxicarbonilo o alcoxi (C₁-C₄)-carbonilo,

o

25 representa cicloalquilo (C₃-C₆) que puede estar sustituido hasta dos veces, de forma igual o distinta, con alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄) y/o hidroxilo,

R² representa fenilo o tienilo que pueden estar sustituidos hasta dos veces, de forma igual o distinta, con restos seleccionados de la serie flúor, cloro, alquilo (C₁-C₄), trifluorometilo, alcoxi (C₁-C₄) y trifluorometoxi,

L¹ representa un grupo de fórmula -CR^{5A}R^{5B}-, en la que

30 R^{5A} y R^{5B} significan independientemente entre sí hidrógeno o metilo,

L² representa un grupo de fórmula *-CR^{6A}R^{6B}-(CR^{7A}R^{7B})_q-, en la que

* significa el sitio de unión con el átomo de N del agrupamiento amida,

q significa el número 0 ó 1,

R^{6A} significa hidrógeno o metilo,

35 R^{6B} significa hidrógeno, metilo, trifluorometilo o un resto de fórmula -C(=O)-OR¹⁶ o -C(=O)-NR¹⁷R¹⁸, en la que

R¹⁶, R¹⁷ y R¹⁸ representan independientemente entre sí hidrógeno, alquilo (C₁-C₄) o cicloalquilo (C₃-C₆)

o

R¹⁷ y R¹⁸, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclo de 4 a 6 miembros que puede contener un átomo de O como heteroátomo adicional,

40 o

R^{6A} y R^{6B} están unidos entre sí y forman conjuntamente un puente -(CH₂)_r-, en el que

r significa el número 2, 3, 4 ó 5

y un grupo CH₂ del puente puede estar intercambiado por -O-,

R^{7A} significa hidrógeno, flúor o metilo,

45 R^{7B} significa hidrógeno, flúor, metilo o un resto de fórmulas -C(=O)-OR²³ o -C(=O)-NR²⁴R²⁵, en las que

R^{23} , R^{24} y R^{25} representan independientemente entre sí hidrógeno, alquilo (C_1 - C_4) o cicloalquilo (C_3 - C_6)

o

R^{24} y R^{25} , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclo de 4 a 6 miembros que puede contener un átomo de O como heteroátomo adicional,

5 o

R^{7A} y R^{7B} forman conjuntamente un grupo oxo

o

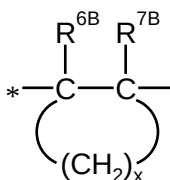
R^{7A} y R^{7B} están unidos entre sí y forman conjuntamente un puente $-(CH_2)_s-$, en el que

s significa el número 2, 3, 4 ó 5

10 y un grupo CH_2 del puente puede estar intercambiado por $-O-$,

o

L^2 representa un grupo de fórmula



en la que

15 * significa el sitio de unión con el átomo de N del agrupamiento amida,

x significa el número 1, 2, 3 ó 4,

en la que un grupo CH_2 del anillo puede estar intercambiado por $-O-$,

y

R^{6B} y R^{7B} tienen respectivamente los significados indicados anteriormente,

20 y

R^3 representa fenilo, naftilo, piridilo, quinolinilo o isoquinolinilo que pueden estar sustituidos respectivamente una a dos veces, de forma igual o distinta, con restos seleccionados de la serie flúor, cloro, ciano, alquilo (C_1 - C_4), trifluorometilo, alcoxi (C_1 - C_4), trifluorometoxi, alquil (C_1 - C_4)-tio y fenilo,

25 en el que el resto fenilo citado por último puede estar sustituido a su vez hasta dos veces, de forma igual o distinta, con flúor, cloro, ciano, alquilo (C_1 - C_4), alcoxi (C_1 - C_4), trifluorometilo y/o trifluorometoxi,

así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

6. Compuesto de fórmula (I) según una de las reivindicaciones 1 a 5, en el que

A representa N o CH ,

30 R^1 representa alquilo (C_1 - C_6) que puede estar sustituido de una a dos veces, de forma igual o distinta, con restos seleccionados de la serie flúor, oxo, hidroxilo, alcoxi (C_1 - C_4), trifluorometilo, cicloalquilo (C_3 - C_6) y fenilo,

en los que el fenilo puede estar sustituido a su vez hasta dos veces, de forma igual o distinta, con restos seleccionados de la serie flúor, cloro, ciano, alquilo (C_1 - C_4), trifluorometilo, hidroximetilo, alcoxi (C_1 - C_4), trifluorometoxi, hidroxicarbonilo, aminocarbonilo y dialquil (C_1 - C_4)-aminocarbonilo,

o

35 R^1 representa alquenilo (C_2 - C_4) o cicloalquilo (C_3 - C_6),

R^2 representa fenilo o tienilo que pueden estar sustituidos de una a dos veces, de forma igual o distinta, con restos seleccionados de la serie flúor, cloro, bromo, alquilo (C_1 - C_4) y alcoxi (C_1 - C_4),

L^1 representa $-CH_2-$, $-CH(CH_3)-$ o $-CH_2CH_2-$,

L^2 representa un grupo de fórmula $*-CR^{6A}R^{6B}-(CR^{7A}R^{7B})_q-$, en la que

* significa el sitio de unión con el átomo de N del agrupamiento amida,

q significa el número 0 ó 1,

R^{6A} significa hidrógeno o metilo,

R^{6B} significa hidrógeno, metilo, trifluorometilo o un resto de fórmula -C(=O)-NR¹⁷R¹⁸, en la que

5 R¹⁷ y R¹⁸ representan independientemente entre sí hidrógeno, alquilo (C₁-C₄) o cicloalquilo (C₃-C₆)

o

R¹⁷ y R¹⁸, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclo de 4 a 6 miembros que puede contener un átomo de O como heteroátomo adicional,

o

10 R^{6A} y R^{6B} están unidos entre sí y forman conjuntamente un puente -(CH₂)_r-, en el que

r significa el número 2, 3, 4 ó 5

y un grupo CH₂ del puente puede estar intercambiado por -O-,

R^{7A} significa hidrógeno, flúor o metilo,

R^{7B} significa hidrógeno, flúor, metilo o un resto de fórmulas -C(=O)-OR²³ o -C(=O)-NR²⁴R²⁵, en las que

15 R²³, R²⁴ y R²⁵ representan independientemente entre sí hidrógeno o alquilo (C₁-C₄)

o

R²⁴ y R²⁵, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclo de 4 a 6 miembros que puede contener un átomo de O como heteroátomo adicional,

o

20 R^{7A} y R^{7B} forman conjuntamente un grupo oxo

o

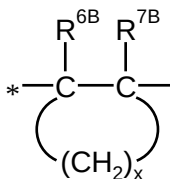
R^{7A} y R^{7B} están unidos entre sí y forman conjuntamente un puente -(CH₂)_s-, en el que

s significa el número 2, 3, 4 ó 5

y un grupo CH₂ del puente puede estar intercambiado por -O-,

25 o

L² representa un grupo de fórmula



en la que

* significa el sitio de unión con el átomo de N del agrupamiento amida,

30 x significa el número 1, 2, 3 ó 4

y

R^{6B} y R^{7B} tienen los significados dados anteriormente,

y

35 R³ representa fenilo o piridilo que pueden estar sustituidos una a dos veces, de forma igual o distinta, con restos seleccionados de la serie flúor, cloro, alquilo (C₁-C₄), trifluorometilo, alcoxi (C₁-C₄) y trifluorometoxi, o naftilo,

así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

7. Compuesto de fórmula (I) según una de las reivindicaciones 1 a 6, en la que

A representa N o CH,

R¹ representa alquilo (C₁-C₆) que puede estar sustituido de una a dos veces, de forma igual o distinta, con restos seleccionados de la serie flúor, oxo, hidroxilo, metoxi, etoxi, trifluorometilo, ciclopropilo y fenilo,

5 en los que el fenilo puede estar sustituido a su vez hasta dos veces, de forma igual o distinta, con restos seleccionados de la serie flúor, cloro, ciano, metilo, hidroximetilo, metoxi, hidroxicarbonilo, aminocarbonilo y dimetilaminocarbonilo,

o

R¹ representa vinilo, alilo o ciclopropilo,

10 R² representa fenilo o tienilo que pueden estar sustituidos de una a dos veces, de forma igual o distinta, con restos seleccionados de la serie flúor, cloro, metilo y metoxi,

L¹ representa -CH₂-,

L² representa un grupo de fórmula $^{*}\text{--CR}^{6A}\text{R}^{6B}\text{--}(\text{CR}^{7A}\text{R}^{7B})_q\text{--}$, en la que

* significa el sitio de unión con el átomo de N del agrupamiento amida,

15 q significa el número 0 ó 1,

R^{6A} significa hidrógeno o metilo,

R^{6B} significa hidrógeno, metilo, trifluorometilo o un resto de fórmula -C(=O)-NR¹⁷R¹⁸, en la que

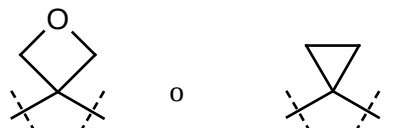
R¹⁷ y R¹⁸ representan independientemente entre sí hidrógeno, metilo, etilo o ciclopropilo

o

20 R¹⁷ y R¹⁸, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de azetidina, pirrolidina, piperidina o morfolina,

o

R^{6A} y R^{6B} están unidos entre sí y forman, junto con el átomo de carbono al que están unidos, un grupo de fórmula



25

R^{7A} significa hidrógeno, flúor o metilo,

R^{7B} significa hidrógeno, flúor, metilo o un resto de fórmulas -C(=O)-OR²³ o -C(=O)-NR²⁴R²⁵, en las que

R²³, R²⁴ y R²⁵ representan independientemente entre sí hidrógeno, metilo o etilo

o

30 R²⁴ y R²⁵, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de azetidina, pirrolidina, piperidina o morfolina,

o

R^{7A} y R^{7B} forman conjuntamente un grupo oxo

o

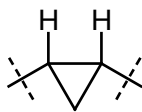
35 R^{7A} y R^{7B} están unidos entre sí y forman conjuntamente un puente -(CH₂)_s, en el que

s significa el número 2, 3, 4 ó 5

y un grupo CH₂ del puente puede estar intercambiado por -O-,

o

L² representa un grupo de fórmula



y

R³ representa fenilo que puede estar sustituido de una o dos veces, de forma igual o distinta, con flúor, cloro, trifluorometilo y/o trifluorometoxi, o 1-naftilo,

5 así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

8. Compuesto de fórmula (I) según una de las reivindicaciones 1 a 6, en la que

A representa N o CH,

R¹ representa alquilo (C₁-C₄), 2-metoxietilo, ciclopropilo, ciclohexilmetilo, bencilo o 1-feniletilo,

10 en los que el anillo fenilo en los restos bencilo y 1-feniletilo citados puede estar sustituido con flúor, cloro, metilo, trifluorometilo, metoxi o trifluorometoxi,

R² representa fenilo o tienilo que están sustituidos respectivamente una o dos veces, de forma igual o distinta, con flúor, cloro, bromo, metilo y/o metoxi,

L¹ representa -CH₂-, -CH₂CH₂- o -CH(CH₃)-,

15 L² representa -CH₂-, -CH(CH₃)- o -C(CH₃)₂-

y

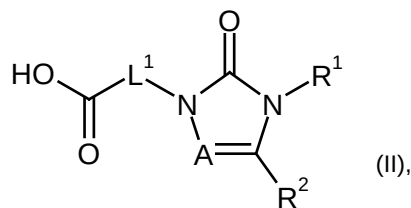
R³ representa fenilo que está sustituido de una o dos veces, de forma igual o distinta, con flúor, cloro, trifluorometilo y/o trifluorometoxi, o 1-naftilo,

así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

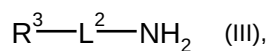
20

9. Procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (I) tal como se definen en las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado porque

[A] se acopla un compuesto de fórmula (II)



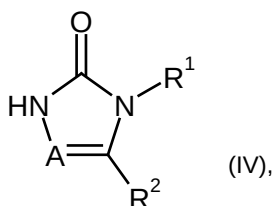
25 en la que A, L¹, R¹ y R² tienen respectivamente los significados dados en las reivindicaciones 1 a 8, en un disolvente inerte con activación de la función ácido carboxílico con un compuesto de fórmula (III)



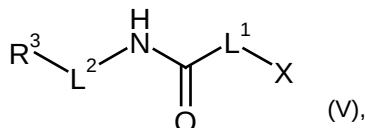
en la que L² y R³ tienen los significados dados en las reivindicaciones 1 a 8,

o

30 [B] se hace reaccionar un compuesto de fórmula (IV)



en la que A, R¹ y R² tienen respectivamente los significados dados en las reivindicaciones 1 a 8,
en un disolvente inerte en presencia de una base con un compuesto de fórmula (V)



5 en la que L¹, L² y R³ tienen respectivamente los significados dados en las reivindicaciones 1 a 8

y

X representa un grupo saliente como, por ejemplo, halógeno, mesilato o tosilato,

y los compuestos resultantes de fórmula (I) se transforman eventualmente con los correspondientes (i) disolventes y/o (ii) bases o ácidos en sus solvatos, sales y/o solvatos de las sales.

10

10. Compuesto de fórmula (I) tal como se define en una de las reivindicaciones 1 a 8 para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades.

15

11. Uso de un compuesto de fórmula (I) tal como se define en una de las reivindicaciones 1 a 8 para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de insuficiencia cardiaca aguda y crónica, hiponatremia hipervolémica y euvolémica, cirrosis hepática, ascitis, edemas y del síndrome de secreción inadecuada de ADH (SIADH).

20

12. Medicamento que contiene un compuesto de fórmula (I) tal como se define en una de las reivindicaciones 1 a 8 en combinación con un coadyuvante inerte no tóxico farmacéuticamente adecuado.

25

13. Medicamento que contiene un compuesto de fórmula (I) tal como se define en una de las reivindicaciones 1 a 8 en combinación con uno o varios principios activos adicionales seleccionados del grupo constituido por diuréticos, antagonistas de angiotensina AII, inhibidores de ACE, bloqueantes de receptores beta, antagonistas de receptor mineralocorticoide, nitratos orgánicos, donantes de NO y sustancias con actividad inotrópica positiva.

30

14. Medicamento según la reivindicación 12 o 13 para el tratamiento y/o la profilaxis de insuficiencia cardiaca aguda y crónica, hiponatremia hipervolémica y euvolémica, cirrosis hepática, ascitis, edemas y del síndrome de secreción inadecuada de ADH (SIADH).