(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 436 630**

(51) Int. Cl.:

C07D 249/12 (2006.01)
A61K 31/4196 (2006.01)
A61P 9/04 (2006.01)
A61P 1/16 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.03.2010** **E 10707478 (3)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.10.2013** **EP 2408754**

(54) Título: **Derivados de triazol como inhibidores de los receptores de la vasopresina para el tratamiento de insuficiencia cardíaca**

(30) Prioridad:

18.03.2009 DE 102009013642

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
03.01.2014

(73) Titular/es:

BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH (100.0%)
Alfred-Nobel-Strasse 10
40789 Monheim, DE

(72) Inventor/es:

BRÜGGEMEIER, ULF;
FÜRSTNER, CHANTAL;
GEISS, VOLKER;
KELDENICH, JOERG;
KERN, ARMIN;
DELBECK, MARTINA;
KOLKHOF, PETER;
KRETSCHMER, AXEL;
POOK, ELISABETH;
SCHMECK, CARSTEN y
TRÜBEL, HUBERT

(74) Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 436 630 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de triazol como inhibidores de los receptores de la vasopresina para el tratamiento de insuficiencia cardíaca

La presente solicitud se refiere a nuevos derivados de fenilalanina sustituidos, a procedimiento para su preparación, a su uso solo 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, especialmente para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades cardiovasculares.

El contenido de líquido del cuerpo humano está sujeto a distintos mecanismos de control fisiológicos que van dirigidos a su mantenimiento constante (hemostasia del volumen). A este respecto, tanto el llenado del volumen del aparato circulatorio como también la osmolaridad del plasma sanguíneo son registrados continuamente por sensores correspondientes (barorreceptores y osmorreceptores). Las informaciones que proporcionan estos sensores a los centros responsables del cerebro regulan el comportamiento de ingestión de líquidos y controlan por medio de señales humorales y nerviosas la secreción de líquidos por los riñones. A este respecto, la hormona peptídica vasopresina es de importancia central [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 se transporta a lo largo de sus procesos neurales al lóbulo posterior de la hipófisis (neurohipófisis). Allí se libera la hormona dependiendo del estímulo en la circulación sanguínea. Una pérdida de volumen, por ejemplo, debido a hemorragia aguda, sudoración intensa, sed prolongada o diarrea es un estímulo para el aumento de liberación de la hormona. Por el contrario, la secreción de vasopresina se inhibe por una elevación del volumen intravasal, por ejemplo, debido a un aumento del aporte de líquidos.

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

La importancia que tiene la vasopresina para la reabsorción de agua de la orina en el riñón es evidente por el cuadro clínico de la diabetes insípida que es causada por una carencia de la hormona, por ejemplo, debido a una lesión de la hipófisis. Los pacientes que padecen este cuadro clínico secretan hasta 20 litros de orina cada 24 horas, siempre y cuando no se les sustituya la hormona. Este volumen se corresponde con aproximadamente el 10 % de la orina primaria. Debido a su gran importancia para la reabsorción de agua de la orina, a la vasopresina también se la denomina de forma sinónima hormona antidiurética (ADH). Consecuentemente, una inhibición farmacológica de la acción de la vasopresina/ADH en el receptor V2 conduce a un aumento de la secreción de orina. Sin embargo, a diferencia de la acción de otros diuréticos (tiazidas y diuréticos con acción sobre el asa de Henle), el receptor/agonistas V2 provocan un aumento de la secreción de agua, sin aumentar decisivamente la secreción de electrolitos. Esto significa que mediante fármacos antagonísticos de V2 puede restablecerse una hemostasia del volumen sin intervenir a este respecto en la secreción de electrolitos. Por tanto, aparecen fármacos antagonísticamente activos de V2 especialmente adecuados para el tratamiento de todos los estados patológicos que están asociados a una sobrecarga del organismo con agua sin que paralelamente se eleven adecuadamente los electrolitos. Una anomalía de electrolitos representativa es medible en la química clínica como hiponatremia (concentración de sodio < 135 mmol/l); representa la anomalía de electrolitos más importante en pacientes hospitalarios con una frecuencia de aproximadamente el 5 % o 250.000 casos por año en EE.UU. Con una reducción de la concentración de sodio en plasma inferior a 115 mmol/l amenazan estados comatosos y muerte.

Conforme a la causa subyacente se diferencia entre hiponatremia hipovolémica, euvolémica e hipervolémica. Son clínicamente significativas las formas de hipervolemia con formación de edema. Ejemplos típicos son el síndrome de 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. y col., Am. J. Cardiol. 96 (suppl.), 19L-23L (2005)]. Precisamente pacientes con insuficiencia cardíaca presentan frecuentemente, a pesar de su hiponatremia relativa e hipervolemia, niveles elevados de vasopresina, lo que se considera la consecuencia de una regulación neurohumoral generalmente alterada en la insuficiencia cardíaca [Francis G.S. y col., Circulation 82, 1724-1729 (1990)].

La regulación neurohumoral alterada se manifiesta esencialmente en una elevación del tono simpático y en una activación inadecuada de los sistemas de renina-angiotensina-aldosterona. Durante la inhibición de estos componentes por bloqueadores de los receptores beta por una parte y por inhibidores de la ACE o bloqueadores de

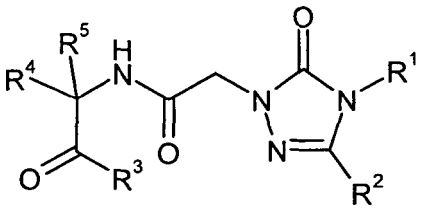
los receptores de la angiotensina por otra parte es actualmente una parte consolidada del tratamiento farmacológico de la insuficiencia cardiaca; el aumento inadecuado de la secreción de vasopresina en la insuficiencia cardíaca avanzada actualmente no puede todavía tratarse suficientemente. Además de la retención de agua mediada por los receptores V2 y las consecuencias hemodinámicas desfavorables asociadas a ella en el sentido de una elevación de la poscarga, mediante la vasoconstricción mediada por V1a también se influye negativamente en el vaciado del ventrículo izquierdo, la presión en los vasos pulmonares y el gasto cardíaco. Además, debido a datos experimentales en animales, a la vasopresina también se le atribuye una acción promotora de la hipertrofia directa en el músculo cardíaco. A diferencia de la acción renal de la expansión volumétrica que está mediada por la activación de los receptores V2, la acción directa en el músculo cardíaco se desencadena por la activación de receptores V1a.

Por estos motivos aparecen sustancias adecuadas para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca que inhiben la acción de la vasopresina en el receptor V2 y/o V1a. Sobre todo compuestos con actividad combinada en ambos receptores de la vasopresina (V1a y V2) producirán tanto efectos renales como hemodinámicos deseados y así ofrecerán un perfil especialmente ideal para el tratamiento de pacientes con insuficiencia cardiaca. La puesta a disposición de antagonistas de la vasopresina combinados también parece práctica en la medida en que una extracción de volumen mediada sólo por un bloqueo del receptor V2 puede acarrear la excitación de osmorreceptores y como consecuencia otro aumento compensatorio de la secreción de vasopresina. Mediante esto podría reforzarse adicionalmente – en ausencia de un componente que bloquea al mismo tiempo el receptor V1a – las acciones perjudiciales de la vasopresina como, por ejemplo, vasoconstricción e hipertrofia del músculo cardíaco [Saghi P. y col., Europ. Heart J. 26, 538-543 (2005)].

En el documento WO 99/54315 se dan a conocer triazolonas sustituidas con acción neuroprotectora y en el documento WO 2006/117657 se describen derivados de triazolona como agentes antiinflamatorios. Además, en los documentos EP 503 548-A1 y EP 587 134-A2 se reivindican derivados de urea cíclicos y su uso para el tratamiento de trombosis. Las triazoltionas sustituidas como moduladores de los canales de iones se dan a conocer en el documento WO 2005/097112. El documento WO 2007/134862 describe imidazol-2-onas sustituidas y 1,2,4-triazolonas como antagonistas de los receptores de la vasopresina para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares.

El objetivo de la presente invención es proporcionar nuevos y potentes antagonistas de receptores V1a/V2 duales selectivos con eficacia mejorada en ambos receptores de la vasopresina, y como tales para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades, especialmente son adecuados para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades cardiovasculares.

El objeto de la presente invención son compuestos de fórmula general (I)



(I),

en la que

R^1 representa alquilo (C_1-C_6), alquenilo (C_2-C_6), alquinilo (C_2-C_6) o cicloalquilo (C_3-C_7),

en el que alquilo (C_1-C_6), alquenilo (C_2-C_6) y alquinilo (C_2-C_6) pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo de halógeno, ciano, oxo, hidroxi, trifluorometilo, cicloalquilo (C_3-C_7), alcoxi (C_1-C_6), trifluorometoxi y fenilo,

en el que cicloalquilo (C_3-C_7) puede estar sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo dealquilo (C_1-C_4), oxo, hidroxi, alcoxi (C_1-C_4) y amino,

y

en el que alcoxi (C_1-C_6) puede estar sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo de amino, hidroxi, alcoxi (C_1-C_4), hidroxicarbonilo y alcoxicarbonilo (C_1-C_4)

y

en el que fenilo puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo de halógeno, ciano, nitro, alquilo (C_1-C_4), trifluorometilo, hidroxi, hidroximetilo, alcoxi (C_1-C_4), trifluorometoxi, alcoxi (C_1-C_4)-metilo, hidroxicarbonilo y alcoxicarbonilo (C_1-C_4),

y

en el que cicloalquilo (C_3-C_7) puede estar sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo de flúor, alquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4), hidroxi, amino y oxo,

R^2 representa fenilo, naftilo, tienilo, benzotienilo, furilo o benzofurilo,

en el que fenilo, naftilo, tienilo, benzotienilo, furilo y benzofurilo pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo de halógeno, ciano, nitro, alquilo (C_1-C_4), trifluorometilo, hidroxi, alcoxi (C_1-C_4), trifluorometoxi y fenilo,

en el que fenilo puede estar sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo de halógeno, ciano, nitro, alquilo (C_1-C_4), trifluorometilo, hidroxi, alcoxi (C_1-C_4), trifluorometoxi, hidroxi-alquilo (C_1-C_4) y alquiltio (C_1-C_4),

R^3 representa hidroxi o $-NR^6R^7$,

en la que

R^6 representa hidrógeno o alquilo (C_1-C_4),

R^7 representa hidrógeno, alquilo (C_1-C_4) o cicloalquilo (C_3-C_7),

R^4 representa fenilo,

en el que fenilo puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo de halógeno, ciano, nitro, alquilo (C_1-C_4), difluorometilo, trifluorometilo, hidroxi, alcoxi (C_1-C_4), difluorometoxi, trifluorometoxi y fenilo,

en el que fenilo puede estar sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo de halógeno, ciano, nitro, alquilo (C_1-C_4), trifluorometilo, hidroxi, alcoxi (C_1-C_4), trifluorometoxi, hidroxi-alquilo (C_1-C_4) y alquiltio (C_1-C_4),

R^5 representa trifluorometilo, alquilo (C_1-C_4) o cicloalquilo (C_3-C_7),

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

Los compuestos según la invención son los compuestos de fórmula (I) y sus sales, solvatos y solvatos de las sales; los compuestos comprendidos por la fórmula (I) de las fórmulas mencionadas a continuación y sus sales, solvatos y solvatos de las sales, así como los compuestos comprendidos por la fórmula (I) mencionados a continuación como ejemplos de realización y sus sales, solvatos y solvatos de las sales, en tanto que en el caso de los compuestos mencionados a continuación comprendidos por la fórmula (I) no se trate ya de sales, solvatos y solvatos de las sales.

Los compuestos según la invención pueden existir en función de su estructura en formas estereoisómeras (enantiómeros, diastereómeros). Por tanto, la presente invención se refiere a los enantiómeros o diastereómeros y sus mezclas respectivas. A partir de tales mezclas de enantiómeros y/o diastereómeros pueden aislarse de manera conocida los constituyentes estereoisoméricamente uniformes.

Si los compuestos según la invención pueden presentarse en formas tautómeras, la presente invención comprende todas las formas tautómeras.

Como sales se prefieren en el marco de la presente invención sales fisiológicamente inocuas de los compuestos según la invención. También están comprendidas sales que por sí mismas no son adecuadas para aplicaciones farmacéuticas pero pueden usarse, por ejemplo, para el aislamiento o la purificación de los compuestos según la invención.

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 naftalendisulfónico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido málico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido maleico y ácido benzoico.

Sales fisiológicamente inocuas de los compuestos según la invención también comprenden sales de bases habituales, como a modo de ejemplo y preferiblemente sales de metales alcalinos (por ejemplo, sales de sodio y potasio), sales alcalinotérreas (por ejemplo, sales de calcio y magnesio) y sales de amonio derivadas de amoniaco o aminas orgánicas con 1 a 16 átomos de C, como a modo de ejemplo y preferiblemente etilamina, dietilamina, trietilamina, etildiisopropilamina, monoetanolamina, dietanolamina, trietanolamina, diciclohexilamina, dimetilaminoetanol, procaína, dibencilamina, *N*-metilmorfolina, arginina, lisina, etilendiamina y *N*-metilpiperidina.

Se denominan solvatos en el marco de la invención a aquellas formas de los compuestos según la invención que forman un complejo en estado sólido o líquido mediante coordinación con moléculas de disolvente. Hidratos son una forma especial de solvatos en los que la coordinación se realiza con agua. Como solvatos se prefieren en el marco de la presente invención los hidratos.

En el marco de la presente invención, los sustituyentes tienen, mientras que no se especifique lo contrario, el siguiente significado:

Alquilo representa en el marco de la invención un resto alquilo lineal o ramificado con 1 a 6 ó 1 a 4 átomos de carbono. A modo de ejemplo y preferiblemente son de mencionar: metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, iso-butilo, 1-metilpropilo, *terc*-butilo, n-pentilo, iso-pentilo, 1-etilpropilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, n-hexilo, 1-metilpentilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 4-metilpentilo, 3,3-dimetilbutilo, 1-etilbutilo y 2-etilbutilo.

Hidroxi-alquilo representa en el marco de la invención un resto alquilo lineal o ramificado con 1 a 4 átomos de carbono que en la cadena o en posición terminal lleva un grupo hidroxi como sustituyentes. A modo de ejemplo y preferiblemente son de mencionar: 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.

Cicloalquilo representa en el marco de la invención un resto alquilo saturado monocíclico con 3 a 7 ó 3 a 6 átomos de carbono. A modo de ejemplo y preferiblemente son de mencionar: ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

Alquenilo representa en el marco de la invención un resto alquenilo lineal o ramificado con 2 a 6 átomos de carbono y uno o dos dobles enlaces. Se prefiere un resto alquenilo de cadena lineal o ramificado con 2 a 4 átomos de carbono y un doble enlace. A modo de ejemplo y preferiblemente son de mencionar: vinilo, alilo, isopropenilo y n-but-2-en-1-ilo.

Alquinilo representa en el marco de la invención un resto alquinilo lineal o ramificado con 2 a 6 átomos de carbono y un enlace triple. A modo de ejemplo y preferiblemente son de mencionar: 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.

Alcoxi representa en el marco de la invención un resto alcoxi lineal o ramificado con 1 a 6 ó 1 a 4 átomos de carbono. A modo de ejemplo y preferiblemente son de mencionar: metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, 1-metil-propoxi, n-butoxi, iso-butoxi y *terc*-butoxi.

Alquiltio representa en el marco de la invención un grupo tio con un sustituyente alquilo lineal o ramificado que presenta 1 a 4 átomos de carbono. A modo de ejemplo y preferiblemente son de mencionar: metiltio, etiltio, n-propiltio, isopropiltio, n-butiltio y *terc*-butiltio.

Alcoxicarbonilo representa en el marco de la invención un resto alcoxi lineal o ramificado con 1 a 6 átomos de carbono y un grupo carbonilo unido al oxígeno. A modo de ejemplo y preferiblemente son de mencionar: metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, n-propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo y *terc*-butoxicarbonilo.

Halógeno incluye en el marco de la invención flúor, cloro, bromo y yodo. Se prefieren cloro o flúor.

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.

Si los restos están sustituidos en los compuestos según la invención, los restos pueden estar sustituidos, mientras que no se especifique lo contrario, una o varias veces. En el marco de la presente invención es válido que, para todos los restos que aparecen varias veces, su significado sea independiente entre sí. Se prefiere una sustitución con uno, dos o tres sustituyentes iguales o distintos. Se prefiere muy especialmente la sustitución con un sustituyente.

En el marco de la presente invención se prefieren compuestos de fórmula (I) en la que

R^1 representa alquilo (C_1-C_6), alquenilo (C_2-C_6) o cicloalquilo (C_3-C_6),

en el que alquilo (C_1-C_6) y alquenilo (C_2-C_6) pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo de flúor, cloro, ciano, oxo, hidroxi, trifluorometilo, ciclopropilo, ciclobutilo, metoxi, etoxi, trifluorometoxi y fenilo,

en el que fenilo puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo de flúor, cloro, ciano, metilo, etilo, trifluorometilo, hidroxi, hidroximetilo, metoxi, etoxi, trifluorometoxi, metoximetilo, etoxi-metilo, hidroxicarbonilo, metoxicarbonilo y etoxicarbonilo,

y

en el que cicloalquilo (C_3-C_6) puede estar sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo de flúor, metilo, etilo, metoxi, etoxi, hidroxi, amino y oxo,

R^2 representa fenilo o tienilo,

en el que fenilo y tienilo pueden estar sustituidos con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo de flúor, cloro, ciano, metilo, etilo, trifluorometilo, hidroxi, metoxi, etoxi y trifluorometoxi,

R^3 representa hidroxi o $-NR^6R^7$,

en la que

R^6 representa hidrógeno o alquilo (C_1-C_4),

R^7 representa hidrógeno, alquilo (C_1-C_4) o cicloalquilo (C_3-C_5),

R^4 representa fenilo,

en el que fenilo puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo de flúor, cloro, ciano, metilo, etilo, difluorometilo, trifluorometilo, metoxi, etoxi, difluorometoxi y trifluorometoxi,

R^5 representa trifluorometilo, metilo, etilo, iso-propilo o ciclopropilo,

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

En el marco de la presente invención se prefieren especialmente compuestos de fórmula (I) en la que

R^1 representa alquilo (C_1-C_6), alquenilo (C_2-C_6) o ciclopropilo,

en el que alquilo (C_1-C_6) y alquenilo (C_2-C_6) pueden estar sustituidos con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo de flúor, oxo, hidroxi, trifluorometilo, ciclopropilo y fenilo,

en el que fenilo puede estar sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo de flúor, cloro, metilo y metoxi,

R^2 representa fenilo,

en el que fenilo puede estar sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo de flúor, cloro, metilo, metoxi y trifluorometoxi,

R^3 representa hidroxi o $-NR^6R^7$,

en la que

R^6 representa hidrógeno o metilo,

R^7 representa hidrógeno, metilo o ciclopropilo,

R^4 representa fenilo,

en el que fenilo puede estar sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo de flúor, cloro, metilo, trifluorometilo, metoxi y trifluorometoxi,

R^5 representa metilo o etilo,

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

Además, en el marco de la presente invención se prefieren especialmente compuestos de fórmula (I) en la que

R^1 representa alquilo (C_2-C_4), alquenilo (C_2-C_4) o ciclopropilo,

en el que alquilo (C_2-C_4) y alquenilo (C_2-C_4) pueden estar sustituidos con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo de flúor, oxo, hidroxi, trifluorometilo, ciclopropilo y fenilo,

en el que fenilo puede estar sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo de flúor, cloro, metilo y metoxi,

R^2 representa fenilo,

en el que fenilo puede estar sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo de flúor, cloro, metilo, metoxi y trifluorometoxi,

R^3 representa hidroxi o $-NH_2$,

R^4 representa fenilo,

en el que fenilo puede estar sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo de flúor, cloro, metilo, trifluorometilo, metoxi y trifluorometoxi,

R^5 representa metilo o etilo,

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

Además, en el marco de la presente invención se prefieren especialmente compuestos de fórmula (I) en la que

R^1 representa 3,3,3-trifluoroprop-2-en-1-ilo, 3,3,3-trifluoropropilo o 1,1,1-trifluoropropan-2-ol-3-ilo,

R^2 representa fenilo,

en el que fenilo puede estar sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo de flúor, cloro, metilo, metoxi y trifluorometoxi,

R^3 representa hidroxi o $-NH_2$,

R^4 representa fenilo,

en el que fenilo puede estar sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo de flúor, cloro, metilo, trifluorometilo, metoxi y trifluorometoxi,

R^5 representa metilo o etilo,

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

En el marco de la presente invención también se prefieren compuestos de fórmula (I) en la que R^2 representa p-clorofenilo.

En el marco de la presente invención también se prefieren compuestos de fórmula (I) en la que R^5 representa trifluorometilo, metilo o etilo.

En el marco de la presente invención también se prefieren compuestos de fórmula (I) en la que R^3 representa amino.

En el marco de la presente invención también se prefieren compuestos de fórmula (I) en la que R^3 representa hidroxi.

En el marco de la presente invención también se prefieren compuestos de fórmula (I) en la que

R^3 representa $-NR^6R^7$,

en la que

R^6 representa hidrógeno o metilo,

R^7 representa hidrógeno, metilo o ciclopropilo.

En el marco de la presente invención también se prefieren compuestos de fórmula (I) en la que R^1 representa 3,3,3-trifluoroprop-2-en-1-ilo.

En el marco de la presente invención también se prefieren compuestos de fórmula (I) en la que R^1 representa 3,3,3-trifluoropropilo.

En el marco de la presente invención también se prefieren compuestos de fórmula (I) en la que R^1 representa 1,1,1-trifluoropropan-2-ol-3-ilo.

En el marco de la presente invención también se prefieren compuestos de fórmula (I) en la que

R^1 representa alquilo (C_2-C_4) o alquenilo (C_2-C_4),

en el que alquilo (C_2-C_4) y alquenilo (C_2-C_4) están sustituidos con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo de flúor, hidroxi, oxo y trifluorometilo.

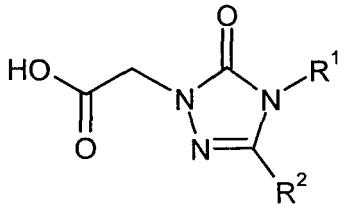
Las definiciones de restos especificadas por separado en las respectivas combinaciones o combinaciones preferidas de restos también se sustituyen discrecionalmente por definiciones de restos de otras combinaciones independientemente de las combinaciones especificadas respectivas de los restos.

Se prefieren muy especialmente combinaciones de dos o varios de los intervalos preferidos anteriormente mencionados.

Es otro objetivo de la invención un procedimiento para la preparación de los compuestos según la invención de fórmula (I) caracterizado porque

se acopla

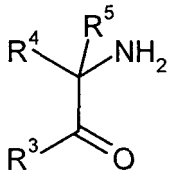
[A] un compuesto de fórmula (II)



(II),

en la que R^1 y R^2 tienen respectivamente los significados especificados anteriormente,

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



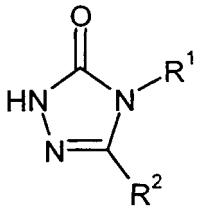
(III),

en la que R^3, R^4 y R^5 tienen respectivamente los significados especificados anteriormente,

o

se hace reaccionar

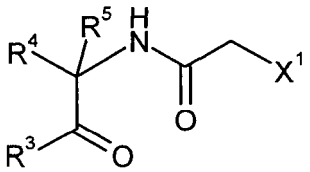
[B] un compuesto de fórmula (IV)



(IV),

en la que R^1 y R^2 tienen respectivamente los significados especificados anteriormente,

en un disolvente inerte en presencia de una base con un compuesto de fórmula (V)



(V),

en la que R^3, R^4 y R^5 tienen respectivamente los significados especificados anteriormente

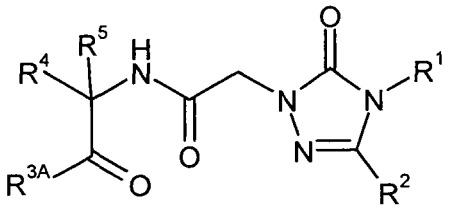
y

X^1 representa un grupo saliente como, por ejemplo, halógeno, mesilato o tosilato,

o

se hace reaccionar

[C] un compuesto de fórmula (I-A)



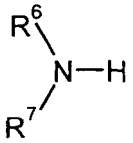
(I-A),

en la que R^1, R^2, R^4 y R^5 tienen respectivamente los significados especificados anteriormente

y

R^{3A} representa hidroxi,

en un disolvente inerte con activación de la función de ácido carboxílico con una amina de fórmula (VI)



(VI),

en la que R^6 y R^7 tienen respectivamente los significados especificados anteriormente

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

Disolventes inertes para las etapas de procedimiento (II) + (III) o (I-A) + (VI) → (I) son, por ejemplo, éteres como éter dietílico, dioxano, tetrahidrofurano, éter dimetílico de glicol o éter dimetílico de dietilenglicol, 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, acetonitrilo, piridina, sulfóxido de dimetilo, *N,N*-dimetilformamida, *N,N'*-dimetilpropilenurea (DMPU) o *N*-metilpirrolidona (NMP). Igualmente es posible usar mezclar de los disolventes mencionados. Se prefieren diclorometano, tetrahidrofurano, dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo o mezclas de estos disolventes.

Como agentes de condensación para la formación de amida en la etapa de procedimiento (II) + (III) o (I-A) + (VI) → (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'*-carbonildiimidazol (CDI), compuestos de 1,2-oxazolio como 3-sulfato de 2-etil-5-fenil-1,2-oxazolio o perclorato de 2-*terc*-butil-5-metil-isoxazolio, compuestos de acilamino como 2-etoxi-1-etoxicarbonil-1,2-dihidroquinolina o cloroformiato de isobutilo, anhídrido de ácido propanofosfónico, éster dietílico de ácido cianofosfónico, cloruro de bis(2-oxo-3-oxazolidinil)-fosforilo, hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi-tris(dimetilamino)fosfonio, hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi-tris(pirrolidino)fosfonio (PyBOP), tetrafluoroborato de *O*-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N'N'*-tetrametiluronio (TBTU), hexafluorofosfato de *O*-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (HBTU), tetrafluoroborato de 2-(2-oxo1-(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), dado el caso en combinación con otros coadyuvantes como 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) o *N*-hidroxisuccinimida (HOSu), además de como bases carbonatos alcalinos, por ejemplo, carbonato o hidrogenocarbonato de sodio o potasio, o bases orgánicas como trialquilaminas, por ejemplo, trietilamina, *N*-metilmorfolina, *N*-metil-piperidina o *N,N*-diisopropiletilamina. Preferiblemente se usa EDC en combinación con HOBt o TBTU junto con *N,N*-diisopropiletilamina.

La activación de la función de ácido carboxílico también puede tener lugar mediante la conversión en cloruro de ácido o bien *in situ* o bien como etapa de síntesis separada. Para este fin son adecuados, por ejemplo, cloruro de sulfonilo o 1-cloro-N,N,2-trimetilprop-1-en-1-amina.

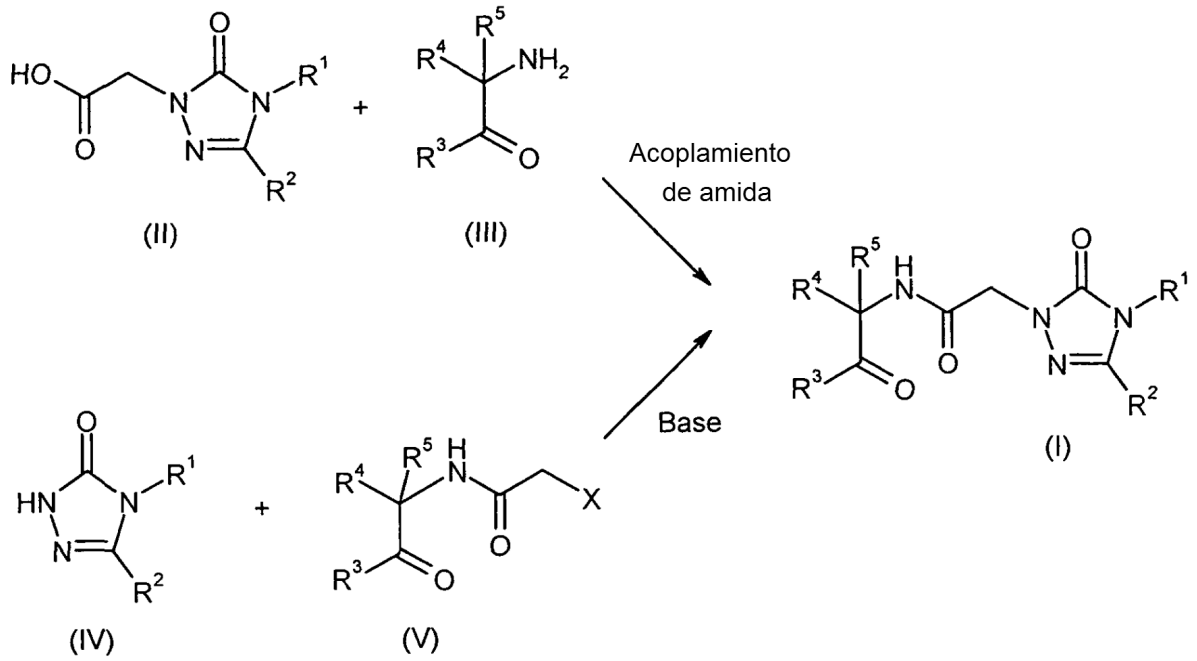
La condensación (II) + (III) o (I-A) + (VI) → (I) se realiza en general en un intervalo de temperatura de -20 ºC a +60 ºC, preferiblemente a 0 ºC a +40 ºC. La reacción puede realizarse a presión normal, elevada o reducida (por ejemplo, de 0,5 a 5 bar (50 a 500 kPa). En general se trabaja a presión normal.

Disolventes inertes para la etapa de procedimiento (IV) + (V) → (I) son, por ejemplo, hidrocarburos halogenados como diclorometano, triclorometano, tetraclorometano, tricloroetileno o clorobenceno, éteres como éter dietílico, dioxano, tetrahidrofurano, éter dimetílico de glicol o éter dimetílico de dietilenglicol, hidrocarburos como benceno, tolueno, xileno, hexano, ciclohexano o fracciones de petróleo, u otros disolventes como acetona, metiletilcetona, acetato de etilo, acetonitrilo, *N,N*-dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo, *N,N'*-dimetilpropilenurea (DMPU), *N*-metilpirrolidona (NMP) o piridina. Igualmente es posible usar mezclas de los disolventes mencionados. Preferiblemente se usa acetonitrilo, acetona o dimetilformamida.

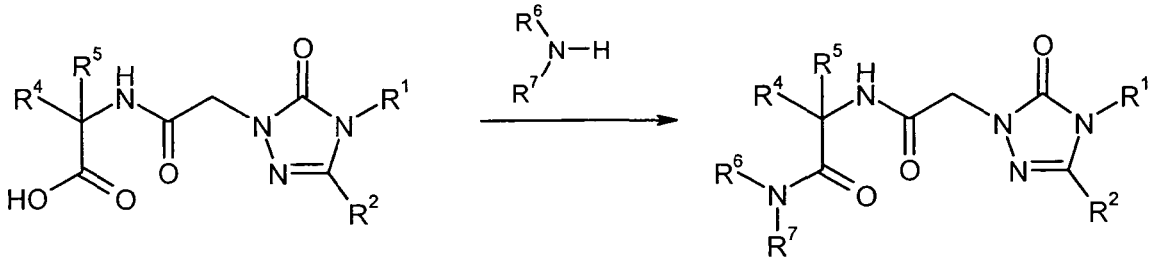
Como bases para la etapa de procedimiento (IV) + (V) → (I) son adecuadas las bases inorgánicas u orgánicas habituales. A éstas pertenecen preferiblemente hidróxidos alcalinos como, por ejemplo, hidróxido de litio, sodio o potasio, carbonatos alcalinos o alcalinotérreos como carbonato de litio, sodio, potasio, calcio o cesio, alcoholatos alcalinos como metanolato de sodio o potasio, etanolato de sodio o potasio o *terc*-butilato de sodio o potasio, hidruros alcalinos como hidruro de sodio o potasio, amidas como amida de sodio, bis(trimetilsilil)amida de litio o potasio o diisopropilamida de litio, o aminas orgánicas como trietilamina, *N*-metilmorfolina, *N*-metilpiperidina, *N,N*-diisopropiletilamina, piridina, 1,5-diazabiciclo[4.3.0]non-5-eno (DBN), 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) o 1,4-diazabiciclo[2.2.2]octano (DABCO®). Preferiblemente se usa carbonato de potasio o de cesio.

La base se usa a este respecto en una cantidad de 1 a 5 moles, preferiblemente en una cantidad de 1 a 2,5 moles, referido a 1 mol del compuesto de fórmula (IV). La reacción se realiza en general en un intervalo de temperatura de 0 ºC a +100 ºC, preferiblemente a +20 ºC a +80 ºC. La reacción puede realizarse a presión normal, elevada o reducida (por ejemplo, de 0,5 a 5 bar (50 a 500 kPa)). En general se trabaja a presión normal. La preparación de los compuestos según la invención puede ilustrarse por los siguientes esquemas de síntesis:

Esquema 1



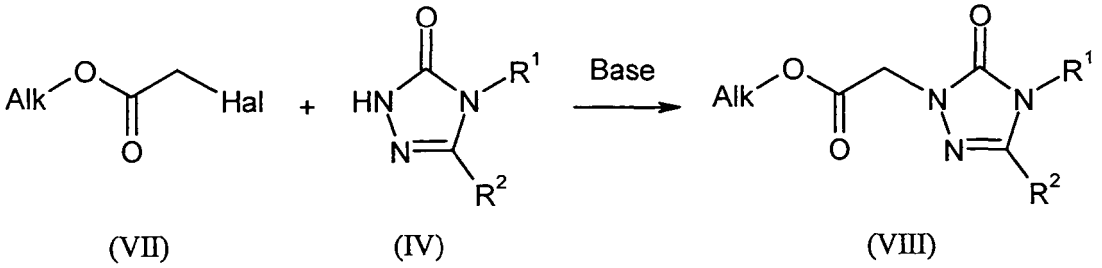
Esquema 2



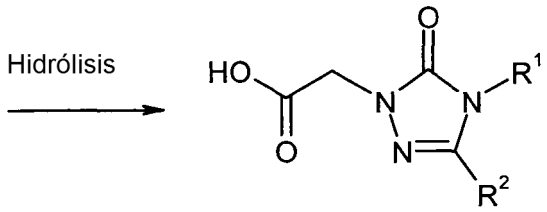
(I-A) (I)

Los compuestos de fórmula (II) pueden obtenerse mediante alquilación inducida por base de 5-aril-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-oneno de fórmula (IV) en los compuestos N^2-sustituidos (VIII) y posterior hidrólisis del éster (véase el Esquema 3):

Esquema 3



(VII) (IV) (VIII)

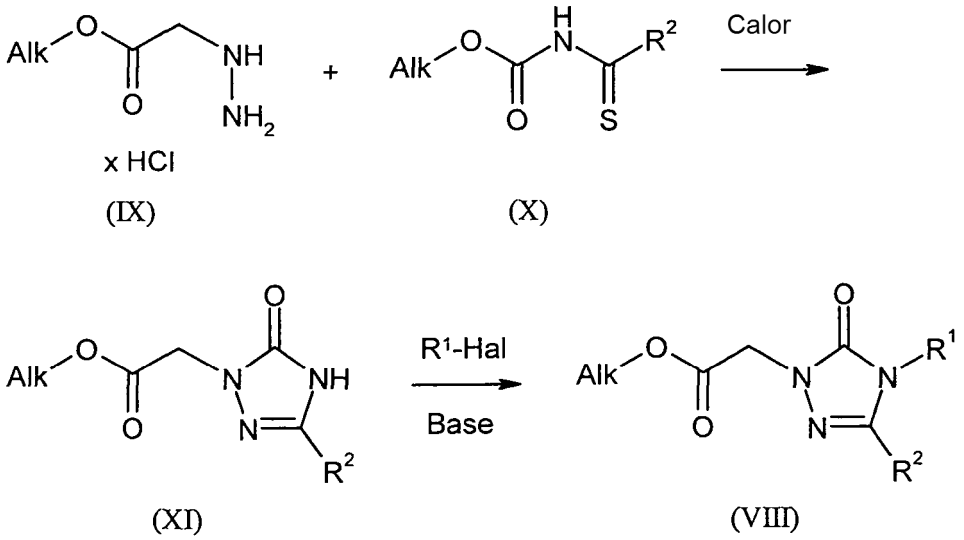


(II)

[Alk = alquilo, Hal = halógeno].

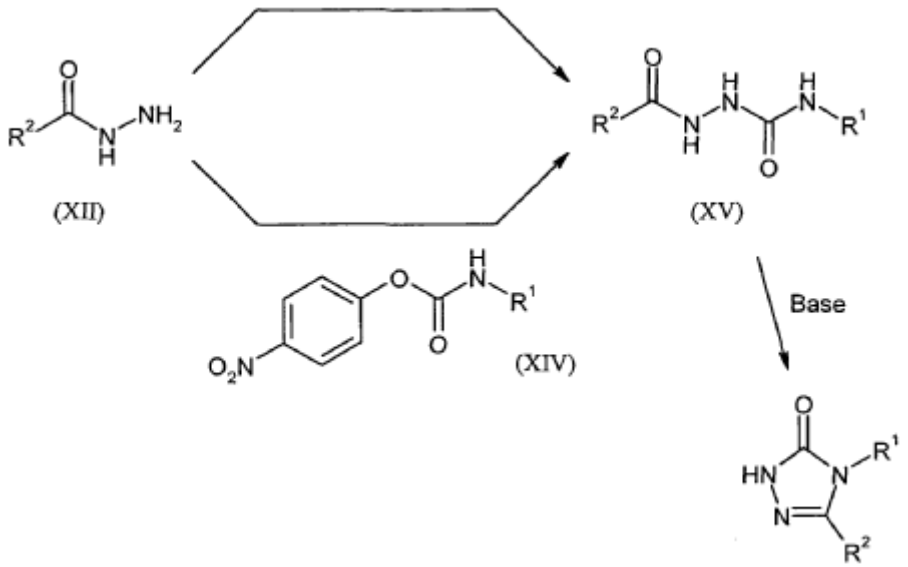
Los compuestos de fórmula (VIII) también pueden obtenerse alternativamente a partir de *N*-(alcoxicarbonil)ariltioamidas de fórmula (X) conocidas por la bibliografía [véase, por ejemplo, M. Amswald, W. P. Neumann, J. Org. Chem. 58 (25), 7022-7028 (1993); E. P. Papadopoulos, J. Org. Chem. 41 (6), 962-965 (1976)] mediante reacción con ésteres de hidrazino de fórmula (IX) y posterior alquilación al N-4 de la triazolona (XI) (Esquema 4):

Esquema 4



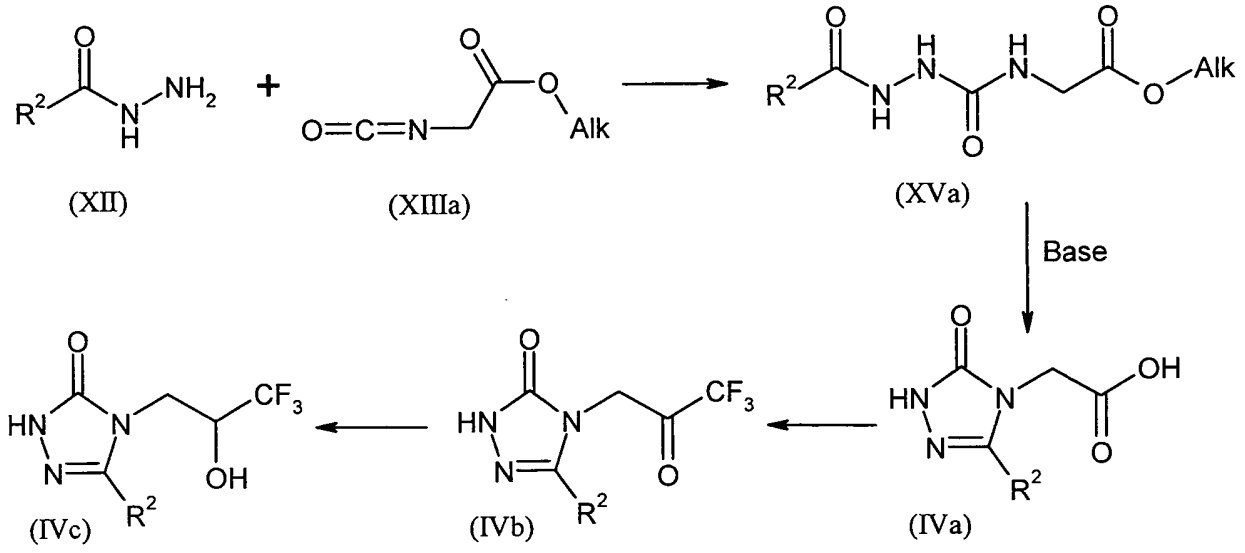
Los compuestos de fórmula (IV) pueden prepararse a partir de hidrazidas de ácido carboxílico de fórmula (XII) mediante reacción con isocianatos de fórmula (XIII) o carbamatos de nitrofenilo de fórmula (XIV) y posterior ciclación inducida por base de las hidrazincarboxamidas intermedias (XV) (Esquema 5):

Esquema 5



El compuesto en la que R^1 se corresponde con el sustituyente $CH_2CH(OH)CF_3$ se convierte a continuación en (XVa) según el Esquema 4 inicialmente a partir de isocianatoacetato de alquilo (XIIIa) y (XII). El posterior ciclado básico conduce a la triazolona (IVa). La introducción del grupo CF_3^- se realiza mediante la reacción de (IVa) con anhídrido de ácido trifluoroacético en piridina. La cetona resultante (IVb) puede convertirse luego mediante reducción en (IVc) (Esquema 6):

Esquema 6



Los compuestos de fórmulas (III), (V), (VI), (VII), (IX), (X), (XII), (XIII), (XIIIa) y (XIV) están versátilmente comercialmente disponibles, son conocidos por la bibliografía o están accesibles por procedimientos generales conocidos.

Otros compuestos según la invención también pueden prepararse dado el caso mediante conversiones de grupos funcionales de sustituyentes individuales, especialmente los citados en R^1, a partir de los compuestos de fórmula (I) obtenidos según el procedimiento anterior. Estas conversiones se realizan según procedimientos habituales conocidos para el experto y comprenden, por ejemplo, reacciones como sustituciones nucleófilas y electrófilas, oxidaciones, reducciones, hidrogenaciones, reacciones de acoplamiento catalizadas por metales de transición, eliminaciones, alquilación, aminación, esterificación, escisión de ésteres, eterificación, escisión de éteres, especialmente formación de amidas de ácido carboxílico, así como la introducción y eliminación de grupos protectores temporales.

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

En el caso de los compuestos según la invención se trata de potentes antagonistas de los receptores V1a/V2 duales selectivos que inhiben la actividad de la vasopresina *in vitro* e *in vivo* y presentan una acción mejorada sobre ambos receptores de la vasopresina.

Los compuestos según la invención son especialmente adecuados para la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades cardiovasculares. En este contexto son de mencionar a modo de ejemplo y preferiblemente como indicaciones objetivo: insuficiencia cardíaca aguda y crónica, hipertonía arterial, enfermedad cardíaca coronaria, angina de pecho estable e inestable, isquemia de miocardio, infarto de miocardio, choque, arteriosclerosis, arritmias atriales y ventriculares, ataques transitorios e isquémicos, accidente cerebrovascular, enfermedades cardiovasculares inflamatorias, enfermedades vasculares periféricas y cardíacas, trastornos circulatorios periféricos, hipertonía pulmonar arterial, espasmos de las arterias coronarias y arterias periféricas, trombosis, enfermedades tromboembólicas, formación de edemas como, por ejemplo, edema pulmonar, edema cerebral, edema renal o edema condicionado por insuficiencia cardiaca, así como reestenosis como después de terapias por trombólisis, angioplastias transluminales percutáneas (PTA), angioplastias coronarias transluminales (PTCA), trasplantes de corazón y operaciones de derivación.

En el sentido de la presente invención, el término insuficiencia cardíaca también comprende formas de enfermedad específicas o asociadas como insuficiencia ventricular derecha, insuficiencia ventricular izquierda, insuficiencia global, cardiomiopatía isquémica, cardiomiopatía dilatativa, defecto cardíaco de nacimiento, defecto de las válvulas cardíacas, insuficiencia cardíaca con defectos de las válvulas cardíacas, estenosis de la válvula mitral, insuficiencia de la válvula mitral, estenosis de la válvula aórtica, insuficiencia de la válvula aórtica, estenosis tricuspídea, insuficiencia tricuspídea, estenosis de la válvula pulmonar, insuficiencia de la válvula pulmonar, defectos de las válvulas cardíacas combinados, inflamación del músculo cardíaco (miocarditis), miocarditis crónica, miocarditis aguda, miocarditis vírica, insuficiencia cardíaca diabética, cardiomiopatía tóxica por alcohol, enfermedades cardíacas por almacenamiento, insuficiencia cardíaca diastólica, así como insuficiencia cardíaca sistólica.

Además, los compuestos según la invención son adecuados para uso como diurético para el tratamiento de edemas y en trastornos de los electrolitos, especialmente en la hiponatremia hipervolémica y euvolémica.

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

Además, los compuestos según la invención pueden usarse para la profilaxis y/o el tratamiento de cirrosis hepática, de ascitis, de diabetes mellitus y complicaciones diabéticas como, por ejemplo, neuropatía y nefropatía, de insuficiencia renal aguda y crónica, 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 ansiedad y depresiones, de glaucoma, así como de cáncer, especialmente de tumores de pulmón.

Además, los compuestos según la invención pueden usarse para la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades inflamatorias, enfermedades asmáticas, enfermedades pulmonares obstructivas crónicas (EPOC), estados de dolor, hipertrofias de próstata, incontinencia, inflamación de la vejiga, vejiga hiperactiva, enfermedades de las glándulas suprarrenales como, por ejemplo, feocromocitoma y apoplejía de las glándulas suprarrenales, enfermedades del intestino como, por ejemplo, enfermedad de Crohn y diarreas, o de trastornos de la menstruación como, por ejemplo, dismenorreas o de endometriosis.

Otro objetivo de la presente invención es el uso de los compuestos según la invención para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades, especialmente de las enfermedades previamente mencionadas.

Otro objeto de la presente invención son los compuestos según la invención para su uso en un procedimiento para el tratamiento y/o la profilaxis de insuficiencia cardíaca aguda y crónica, hiponatremia hipervolémica y euvolémica, cirrosis hepática, ascitis, edemas y del síndrome de secreción inadecuada de ADH (SSIADH).

Otro objetivo de la presente invención es el uso de los compuestos según la invención para la preparación de un fármaco para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades, especialmente de las enfermedades previamente mencionadas.

Los compuestos según la invención pueden usarse solos o en caso de necesidad 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 otros principios activos, especialmente para el tratamiento y/o la profilaxis de las enfermedades previamente mencionadas. Como principios activos de combinación adecuados para esto son de mencionar a modo de ejemplo y preferiblemente:

- nitratos orgánicos y donantes de NO como, por ejemplo, nitroprusiato de sodio, nitroglicerina, mononitrato de isosorbida, dinitrato de isosorbida, molsidomina o SIN-I, así como NO inhalativo;
- diuréticos, especialmente diurético con acción sobre el asa de Henle, así como tiazidas y diuréticos similares a tiazida;
- compuestos de acción inotrópica positiva como, por ejemplo, glucósidos cardiacos (digoxina), agonistas beta-adrenérgicos y dopaminérgicos como isoproterenol, adrenalina, noradrenalina, dopamina y dobutamina;
- compuestos que inhiben la degradación de monofosfato de guanosina cíclico (GMPc) y/o monofosfato de adenosina cíclico (AMPc) como, por ejemplo, inhibidores de las fosfodiesterasas (PDE) 1, 2, 3, 4 y/o 5, especialmente inhibidores de la PDE 5 como sildenafilo, vardenafilo y tadalafilo, así como inhibidores de la PDE 3 como amrinona y milrinona;
- péptidos natriuréticos como, por ejemplo, el “péptido natriurético auricular” (“atrial natriuretic peptide”) (ANP, anaritida), el “péptido natriurético de tipo B” (“B-type natriuretic peptide”) o el “péptido natriurético cerebral” (“brain natriuretic peptide”) (BNP, nesiritida), el “péptido natriurético de tipo C” (“C-type natriuretic peptide”) (CNP), así como urodilatina;
- sensibilizadores del calcio como, a modo de ejemplo y preferiblemente, levosimendan;
- activadores de la guanilatociclasa independientes de NO y hemo, como especialmente cinaciguat, así como los compuestos descritos en los documentos WO 01/19355, WO 01/19776, WO 01/19778, WO 01/19780, WO 02/070462 y WO 02/070510;
- estimulantes de la guanilatociclasa independientes de NO, pero dependientes de hemo, como especialmente riocigual, así como 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 (Reltran);
- los compuestos inhibidores de las cascadas de transducción de señales como, por ejemplo, inhibidores de la tirosincinasa, especialmente sorafenib, imatinib, gefitinib y erlotinib;

- los compuestos que influyen en el metabolismo energético del corazón como, a modo de ejemplo y preferiblemente, etomoxir, dicloroacetato, ranolazina o trimetazidina;
- agentes con acción antitrombótica, a modo de ejemplo y preferiblemente del grupo de los inhibidores de la agregación de trombocitos, de los anticoagulantes o de las sustancias profibrinolíticas;
- principios activos que disminuyen la tensión arterial, a modo de ejemplo y preferiblemente del grupo de los antagonistas del calcio, antagonistas de la angiotensina AII, inhibidores de la ACE, inhibidores de la vasopeptidasa, inhibidores de la endopeptidasa neutra, antagonistas de la endotelina, inhibidores de la renina, bloqueantes de los receptores alfa, bloqueantes de los receptores beta, antagonistas de los receptores de los mineralocorticoides e inhibidores de la cinasa rho; y/o
- principios activos modificadores del metabolismo de las grasas, a modo de ejemplo y preferiblemente del grupo de los agonistas de los receptores tiroideos, inhibidores de la síntesis de colesterol como a modo de ejemplo y preferiblemente inhibidores de la síntesis de HMG-CoA-reductasa o de escualeno, de los inhibidores de ACAT, inhibidores de la CETP, inhibidores de la MTP, agonistas de PPAR-alfa, PPAR-gamma y/o PPAR-delta, inhibidores de la absorción de colesterol, inhibidores de lipasas, adsorbentes de ácido gálico polimérico, inhibidores de la reabsorción de ácido gálico y antagonistas de la lipoproteína (a).

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

Por agentes con acción antitrombótica se entiende preferiblemente compuestos del grupo de los inhibidores de la agregación de trombocitos, de los anticoagulantes o de las sustancias profibrinolíticas.

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

En una forma de realización preferida de la invención, los compuestos según la invención se administran en combinación con un inhibidor de la trombina como, a modo de ejemplo y preferiblemente, ximelagatran, melagatran, bivalirudina o clexano.

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

En una forma de realización preferida de la invención, los compuestos según la invención se administran en combinación con un inhibidor del factor Xa como, a modo de ejemplo y preferiblemente, rivaroxaban (BAY 59-7939), DU-176b, apixaban, otamixaban, fidexaban, razaxaban, 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.

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

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

Por agentes que disminuyen la tensión arterial se entiende preferiblemente compuestos del grupo de los antagonistas del calcio, antagonistas de la angiotensina AII, inhibidores de la ACE, inhibidores de la vasopeptidasa, inhibidores de la endopeptidasa neutra, antagonistas de la endotelina, inhibidores de la renina, bloqueantes de los receptores alfa, bloqueantes de los receptores beta, antagonistas de los receptores de los mineralocorticoides, inhibidores de la cinasa rho, así como los diuréticos.

En una forma de realización preferida de la invención, los compuestos según la invención se administran en combinación con un antagonista del calcio como, a modo de ejemplo y preferiblemente, nifedipino, amlodipino, verapamilo o diltiazem.

En una forma de realización preferida de la invención, los compuestos según la invención se administran en combinación con un antagonista de la angiotensina AII como, a modo de ejemplo y preferiblemente, losartan, candesartan, valsartan, telmisartan o embusartan.

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

En una forma de realización preferida de la invención, los compuestos según la invención se administran en combinación con un inhibidor de la vasopeptidasa o inhibidor de la endopeptidasa neutra (NEP).

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

En una forma de realización preferida de la invención, los compuestos según la invención se administran en combinación con un inhibidor de la renina como, a modo de ejemplo y preferiblemente, aliskiren, SPP-600 o SPP-800.

En una forma de realización preferida de la invención, los compuestos según la invención se administran en combinación con un bloqueante de los receptores alfa 1 como, a modo de ejemplo y preferiblemente, prazosina.

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

En una forma de realización preferida de la invención, los compuestos según la invención se administran en combinación con un antagonista de los receptores de los mineralocorticoides como, a modo de ejemplo y preferiblemente, espironolactona, eplerenona, canrenona o canrenoato de potasio.

En una forma de realización preferida de la invención, los compuestos según la invención se administran en combinación con un inhibidor de la cinasa rho como, a modo de ejemplo y preferiblemente, fasudilo, Y-27632, SLx-2119, BF-66851, BF-66852, BF-66853, KI-23095 o BA-1049.

Por agentes modificadores del metabolismo de las grasas se entiende preferiblemente compuestos del grupo de los inhibidores de la CETP, agonistas de los receptores tiroideos, inhibidores de la síntesis de colesterol como inhibidores de la síntesis de HMG-CoA-reductasa o de escualeno, de los inhibidores de ACAT, inhibidores de la MTP, agonistas de PPAR-alfa, PPAR-gamma y/o PPAR-delta, inhibidores de la absorción de colesterol, adsorbentes de ácido gálico polimérico, inhibidores de la reabsorción de ácido gálico, inhibidores de lipasas, así como de los antagonistas de la lipoproteína (a).

En una forma de realización preferida de la invención, los compuestos según la invención se administran en combinación con un inhibidor de la CETP como, a modo de ejemplo y preferiblemente, darcetrapib, BAY 60-5521, BAY 78-7499, anacetrapid o vacuna de CETP (CETi-1).

En una forma de realización preferida de la invención, los compuestos según la invención se administran en combinación con un agonista de los receptores tiroideos como, a modo de ejemplo y preferiblemente, D-tiroxina, 3,5,3'-triyodotironina (T3), CGS 23425 o axitiromo (CGS 26214).

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

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

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

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

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

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

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

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

En una forma de realización preferida de la invención, los compuestos según la invención se administran en combinación con un adsorbente de ácido gálico polimérico como, a modo de ejemplo y preferiblemente, colestiramina, colestipol, colesolvam, CholestaGel o colestimida.

En una forma de realización preferida de la invención, los compuestos según la invención se administran en combinación con un inhibidor de la reabsorción de ácido gálico como, a modo de ejemplo y preferiblemente, 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 preferida de la invención, los compuestos según la invención se administran en combinación con un antagonista de la lipoproteína (a) como, a modo de ejemplo y preferiblemente, gemcabeno calcio (CI-1027) o ácido nicotínico.

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

Los compuestos según la invención pueden actuar sistémica y/o localmente. Para este fin pueden aplicarse de forma adecuada 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, los compuestos según la invención pueden administrarse en formas de administración adecuadas.

Para la administración por vía oral son adecuadas formas de administración que liberan rápidamente y/o de forma modificada los compuestos según la invención que actúan según el estado de la técnica que contienen los compuestos según la invención en forma cristalina y/o amorfizada y/o disuelta como, por ejemplo, comprimidos (comprimidos sin recubrir o recubiertos, por ejemplo, con recubrimientos resistentes a los jugos gástricos o que se disuelven de forma retardada o insolubles que controlan la liberación del compuesto según la invención), comprimidos o películas/obleas que se desintegran rápidamente en la cavidad bucal, películas/liofilizados, cápsulas (por ejemplo, cápsulas de gelatina dura o blanda), comprimidos recubiertos de azúcar, gránulos, pellas, polvos, emulsiones, suspensiones, aerosoles o soluciones.

La administración parenteral puede producirse evitando una etapa de resorción (por ejemplo, intravenosa, intraarterial, intracárdica, intraespinal o intralumbar) o incluyendo una resorción (por ejemplo, intramuscular, subcutánea, intracutánea, percutánea o intraperitoneal). Para la administración parenteral son adecuadas como formas de administración, entre otras, preparaciones para inyección e infusión en forma de soluciones, suspensiones, emulsiones, liofilizados o polvos estériles.

Para las otras vías de administración son adecuadas, por ejemplo, formas farmacéuticas para inhalación (entre otras inhaladores de polvo, nebulizadores), gotas, soluciones o aerosoles nasales, comprimidos, películas/obleas o cápsulas que van a administrarse por vía lingual, sublingual o bucal, supositorios, preparaciones para el oído o los ojos, cápsulas vaginales, suspensiones acuosas (lociones, mezclas para agitar), suspensiones lipófilas, pomadas, cremas, sistemas terapéuticos transdérmicos (por ejemplo, parches), leche, pastas, espumas, polvos para extender sobre la piel, implantes o prótesis endovasculares.

Se prefieren la administración por vía oral o parenteral, especialmente la administración por vía oral y la intravenosa.

Los compuestos según la invención pueden convertirse en las formas de administración citadas. Esto puede producirse de una manera conocida en sí mediante mezclado con coadyuvantes inertes no tóxicos farmacéuticamente adecuados. Entre estos coadyuvantes figuran, 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 polioxisorbitano), aglutinantes (por ejemplo, polivinilpirrolidona), polímeros sintéticos y naturales (por ejemplo, albúmina), estabilizadores (por ejemplo, antioxidantes como, por ejemplo, ácido ascórbico), tintes (por ejemplo, pigmentos inorgánicos como, por ejemplo, óxidos de hierro) y correctores del sabor y/o el olor.

En general, en la administración por vía parenteral ha demostrado ser ventajoso administrar cantidades de aproximadamente 0,001 a 10 mg/kg, preferiblemente de aproximadamente 0,01 a 1 mg/kg de peso corporal para lograr resultados eficaces. En la administración por vía oral la dosificación asciende a aproximadamente de 0,01 a 100 mg/kg, preferiblemente de aproximadamente 0,01 a 20 mg/kg y de manera muy especialmente preferida de 0,1 a 10 mg/kg de peso corporal.

No obstante, dado el caso puede ser necesario apartarse de las cantidades mencionadas y concretamente en función del peso corporal, vía de administración, comportamiento individual frente al principio activo, modo de preparación y momento o intervalo en el que o con el que se realiza la administración. Así, en algunos casos puede ser suficiente arreglárselas con menos de la cantidad mínima previamente mencionada, mientras que en otros casos debe superarse el límite superior mencionado. En caso de administración de cantidades más grandes puede ser recomendable distribuir ésta en varias monodosis durante el día.

Los siguientes ejemplos de realización explican la invención. La invención no se limita a los ejemplos.

Los datos en porcentaje en las siguientes pruebas y ejemplos son, siempre y cuando no se especifique lo contrario, porcentajes en peso; las partes son partes en peso. Las relaciones de disolventes, relaciones de dilución y datos de concentración de soluciones líquido/líquido se refieren respectivamente al volumen.

A. Ejemplos

Abreviaturas:

BOC	*terc*-butoxicarbonilo
CI	ionización química (en EM)
DCI	ionización química directa (en EM)
DME	1,2-dimetoxietano
DMF	dimetilformamida
DMSO	sulfóxido de dimetilo
d. t.	del teórico (en rendimiento)
EDC	clorhidrato de *N'*-(3-dimetilaminopropil)-*N*-etilcarbodiimida
eq.	equivalente(s)
ESI	ionización por electropulverización (en EM)
EM-CG	espectrometría de masas acoplada a cromatografía de gases
sat.	saturada
h	hora(s)
HOBt	1-hidroxi-1*H*-benzotriazol hidratado
HPLC	cromatografía líquida de alta presión, de alta resolución
AV	alto vacío
conc.	concentrado
EM-CL	espectrometría de masas acoplada a cromatografía de líquidos
LDA	diisopropilamida de litio
LiHMDS	hexametildisilazano de litio
min	minuto(s)
EM	espectrometría de masas
MTBE	éter metil-*terc*-butílico
RMN	espectrometría de resonancia magnética nuclear
rac	racémico / racemato
R_f	factor de retención (en cromatografía en capa fina sobre gel de sílice)
TA	temperatura ambiente
R_t	tiempo de retención (en HPLC)

THF	tetrahidrofurano
TMOF	ortoformiato de trimetilo
UV	espectrometría ultravioleta
v/v	relación de volumen con respecto a volumen (de una solución)

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

Procedimiento 1: Tipo de instrumento de EM: Micromass ZQ; tipo de instrumento de UPLC: 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; flujo: 2 ml/min; horno: 50 ºC; detección UV: 210 nm.

Procedimiento 2: Tipo de instrumento de EM: Waters (Micromass) Quattro Micro; tipo de instrumento de HPLC: Agilent 1100 Serie; columna: Thermo Hypersil GOLD 3 μ 20 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 → 3,0 min 10 % de A → 4,0 min 10 % de A → 4,01 min 100 % de A (flujo 2,5 ml) → 5,00 min 100 % de A; horno: 50 ºC; flujo: 2 ml/min; detección UV: 210 nm.

Procedimiento 3: Instrumento: Micromass Quattro Premier con Waters UPLC Acquity; columna: Thermo Hypersil GOLD 1,9 μ 50 x 1 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 → 1,5 min 10 % de A → 2,2 min 10 % de A; horno: 50 ºC; flujo: 0,33 ml/min; detección UV: 210 nm.

Procedimiento 4: Instrumento: sistema Waters ACQUITY SQD UPLC; columna: Waters Acquity UPLC HSS T3 1,8 μ 50 x 1 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,25 ml de ácido fórmico al 99 % , eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,25 ml de ácido fórmico al 99 %; gradiente: 0,0 min 90 % de A → 1,2 min 5 % de A → 2,0 min 5 % de A; horno: 50 ºC; flujo: 0,40 ml/min; detección UV: 210 - 400 nm.

Procedimiento 5: Instrumento: sistema Waters ACQUITY SQD UPLC; columna: Waters Acquity UPLC HSS T3 1,8 μ 50 x 1 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,25 ml de ácido fórmico al 99 % , eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,25 ml de ácido fórmico al 99 %; gradiente: 0,0 min 90 % de A → 1,2 min 5 % de A → 2,0 min 5 % de A; horno: 50 ºC; flujo: 0,40 ml/min; detección UV: 210 - 400 nm.

Procedimiento 6: Tipo de instrumento de EM: Micromass ZQ; tipo de instrumento de HPLC: HP 1100 Series; UV DAD; columna: Phenomenex Gemini 3 μ 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; flujo: 0,0 min 1 ml/min, 2,5 min/3,0 min/4,5 min 2 ml/min; horno: 50 ºC; detección UV: 210 nm.

Procedimiento 7: Tipo de instrumento de EM: Waters ZQ; tipo de instrumento de HPLC: Agilent 1100 Series; UV DAD; columna: Thermo Hypersil GOLD 3 μ 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 → 3,0 min 10 % de A → 4,0 min 10 % de A → 4,1 min; flujo al 100 %: 2,5 ml/min, horno: 55 ºC; flujo 2 ml/min; detección UV: 210 nm.

Procedimiento 8 (HPLC preparativa quiral): Fase de gel de sílice estacionaria quiral basada en el selector poli(*N*-metacriloil-D-leucin-diciclopropilmetilamida); columna: 670 mm x 40 mm, flujo: 80 ml/min, temperatura: 24 ºC; detector de UV 260 nm. Eluyente *iso*-hexano / acetato de etilo 30 : 70.

Procedimiento 8a: Eluyente: *iso*-hexano / acetato de etilo 10: 90 (v/v); flujo: 50 ml/min.

Procedimiento 9 (HPLC preparativa): Fase de gel de sílice estacionaria quiral basada en el selector poli(*N*-metacriloil-D-leucin-diciclopropilmetilamida); columna: 250 mm x 4,6 mm, eluyente acetato de etilo al 100 %, flujo: 1 ml/min, temperatura: 24 ºC; detector de UV 265 nm.

Procedimiento 10 (HPLC preparativa): Columna: Grom-Sil 120 ODS-4HE, 10 μm, SNr. 3331, 250 mm x 30 mm. Eluyente A: ácido fórmico al 0,1 % en agua, eluyente B: acetonitrilo; flujo: 50 ml/min; programa: 0-3 min: 10 % de B; 3-27 min: gradiente al 95 % de B; 27-34 min: 95 % de B; 34,01-38 min: 10 % de B.

Procedimiento 11 (HPLC preparativa quiral): Fase estacionaria Daicel Chiralcel OD-H, 5 μm, columna: 250 mm x 20 mm; temperatura: TA; detección UV: 230 nm. Distintos eluyentes:

Procedimiento 11a: Eluyente: *iso*-hexano / *iso*-propanol 70: 30 (v/v); flujo: 20 ml/min

Procedimiento 11b: Eluyente: *iso*-hexano / *iso*-propanol 50: 50 (v/v); flujo: 18 ml/min

Procedimiento 11c: Eluyente: *iso*-hexano / metanol / etanol 70: 15:15; (v/v/v); flujo 20 ml/min

Procedimiento 11d: Eluyente: *iso*-hexano / *iso*-propanol 75 : 25 (v/v); flujo 15 ml/min

Procedimiento 12 (HPLC preparativa analítica): Fase estacionaria Daicel Chiralcel OD-H, columna: 250 mm x 4 mm; flujo: 1 ml/min; temperatura: TA; detección UV: 230 nm. Distintos eluyentes:

Procedimiento 12a: Eluyente: *iso*-hexano / *iso*-propanol 1 :1 (v/v);

Procedimiento 12b: Eluyente: *iso*-hexano / metanol / etanol 70 : 15 : 15 (v/v/v)

Procedimiento 12c: Eluyente: *iso*-hexano / *iso*-propanol 75:25 (v/v);

Procedimiento 13 HPLC preparativa quiral): Fase de gel de sílice estacionaria quiral basada en el selector poli(*N*-metacriloil-D-leucin-diciclopropil-metilamida); columna: 600 mm x 30 mm, eluyente: gradiente escalonado acetato de etilo / metanol 1 :1 (0 - 17 min) → acetato de etilo (17,01 min a 21 min) → acetato de etilo / metanol 1:1 (21,01 min a 25 min); flujo: 80 ml/min, temperatura: 24 ºC; detector de UV 265 nm.

Procedimiento 14 (HPLC preparativa quiral): Como el Procedimiento 9, pero flujo de 2 ml / min.

Procedimiento 15 (HPLC preparativa quiral): Fase de gel de sílice estacionaria quiral basada en el selector poli(*N*-metacriloil-L-isoeucin-3-pentilamida); columna: 430 mm x 40 mm, flujo: 80 ml/min, temperatura: 24 ºC; detector de UV 265 nm. Distintos eluyentes:

Procedimiento 15a: Acetato de etilo al 100 %

Procedimiento 15b: *Iso*-hexano / acetato de etilo 10 : 90

Procedimiento 16 (HPLC analítica quiral): Fase de gel de sílice estacionaria quiral basada en el selector poli(*N*-metacriloil-L-isoeucin-3-pentilarnid); columna: 250 mm x 4,6 mm, eluyente 100 % de AE, flujo 2 ml/min, temperatura 24 ºC; detecto de UV 265 nm.

Procedimiento 17 (HPLC preparativa quiral): Fase de gel de sílice estacionaria quiral basada en el selector poli(*N*-metacriloil-L-leucin-(+)-3-pinanmetilamida); columna: 600 mm x 30 mm, flujo: 80 ml/min, temperatura: 24 ºC; detector de UV 265 nm. Distintos eluyentes:

Procedimiento 17a: *Iso*-hexano / acetato de etilo 20 : 80

Procedimiento 17b: *Iso*-hexano / acetato de etilo 30 : 70

Procedimiento 17c: *Iso*-hexano / acetato de etilo 50 : 50

Procedimiento 17d: Acetato de etilo al 100 %

Procedimiento 17e: *Iso*-hexano / acetato de etilo 40 : 60

Procedimiento 17f: *Iso*-hexano / acetato de etilo 10 : 90

Procedimiento 18 (HPLC analítica quiral): Fase de gel de sílice estacionaria quiral basada en el selector poli(*N*-metacriloil-L-leucin-(+)-3-pinanmetilamida); columna: 250 mm x 4,6 mm, temperatura 24 ºC; detector de UV 265 nm.

Procedimiento 18a: Eluyente: *iso*-hexano / acetato de etilo 50 : 50, flujo: 2 ml/min.

Procedimiento 18b: Eluyente: acetato de etilo al 100 %, flujo: 2 ml/min.

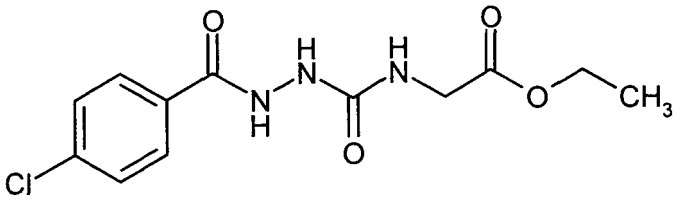
Procedimiento 18c: Eluyente: acetato de etilo al 100 %, flujo: 1 ml / min.

Procedimiento 19 (HPLC preparativa): Columna Grom-Sil 120 ODS-4HE 10 μm, 250 mm x 30 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; flujo: 50 ml/min; temperatura de la columna: TA; detección UV: 210 nm.

Compuestos de partida y productos intermedios:

Ejemplo 1A

N-({2-[(4-Clorofenil)carbonil]hidrazinil}carbonil)glicinato de etilo



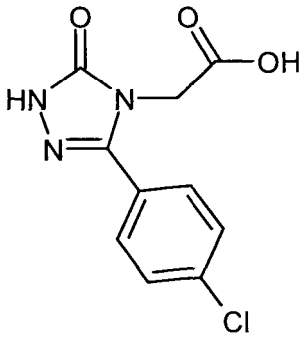
Una suspensión de 12,95 g (75,9 mmoles) de 4-clorobenzhidrazida en 50 ml de THF seco se dispuso a 50 ºC y se mezcló gota a gota con una solución de 10,0 g (77,5 mmoles) de 2-isocianatoacetato de etilo en 100 ml de THF seco. Inicialmente se formó una solución, luego precipitó un precipitado. Después de terminar la adición, la mezcla se agitó otras 2 h a 50 ºC, luego se dejó reposar durante la noche a TA. Los cristales se aislaron mediante filtración, se lavaron con un poco de éter dietílico y se secaron a AV. Se obtuvieron 21,43 g (89 % d. t.) del compuesto del título.

EM/CL [Procedimiento 1]: R_t = 1,13 min; m/z = 300 $(M+H)^+$

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): δ [ppm] = 10,29 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,91 (d, 2H), 7,57 (d, 2H), 6,88 (s a, 1H), 4,09 (q, 2H), 3,77 (d, 2H), 1,19 (t, 3H).

Ejemplo 2A

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



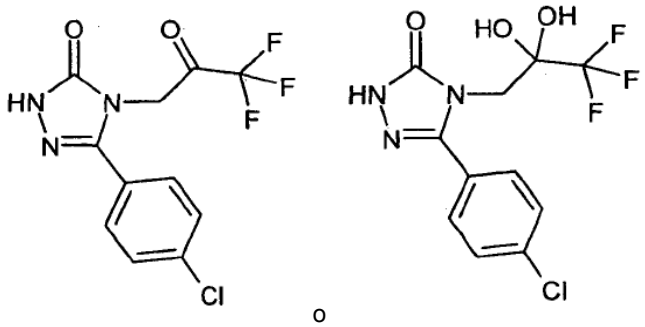
21,43 g (67,93 mmoles) del compuesto del Ejemplo 1A se mezclaron con 91 ml de una solución de sosa cáustica 3 N y se calentaron a reflujo durante la noche. Después de enfriarse a TA, la mezcla se ajustó a pH 1 mediante la adición lenta de aproximadamente ácido clorhídrico al 20 %. El sólido precipitado se aisló mediante filtración, se lavó con agua y se secó a vacío a 60 ºC. Rendimiento: 17,55 g (90 % d. t., aproximadamente el 88 % de pureza) del compuesto del título.

EM/CL [Procedimiento 1]: R_t = 0,94 min; m/z = 254 $(M+H)^+$

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): δ [ppm] = 13,25 (s a, 1H), 12,09 (s, 1H), 7,65 - 7,56 (m, 4H), 4,45 (s, 2H).

Ejemplo 3A

5-(4-Clorofenil)-4-(3,3,3-trifluoro-2-oxopropil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (o como hidrato: 5-(4-clorofenil)-4-(3,3,3-trifluoro-2,2-dihidroxipropil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona)



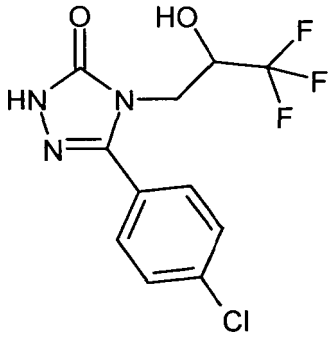
5 g (16,36 mmoles) del compuesto del Ejemplo 2A se disolvieron bajo argón en 200 ml de piridina, luego se mezclaron con 17,18 g (81,8 mmoles) de anhídrido de ácido trifluoroacético. A este respecto, la temperatura subió a aproximadamente 35 ºC. Después de 30 min, la piridina se eliminó en rotavapor y el residuo se diluyó con 1,5 l de ácido clorhídrico 0,5 N. Esta mezcla se calentó a 70 ºC, luego se filtró en caliente. El sólido se lavó con algo de agua. El filtrado total se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases reunidas se lavaron con agua, luego con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, luego con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secaron sobre sulfato de sodio y se liberaron del disolvente en rotavapor. El residuo se secó a AV. Rendimiento: 3,56 g (68 % d. t.) del compuesto del título como hidrato.

EM/CL [Procedimiento 1]: R_t = 1,51 min; m/z = 306 $(M+H)^+$ y 324 $(M+H)^+$ (cetona o hidrato)

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): δ [ppm] = 12,44 (s, 1H), 7,72 (d, 2H), 7,68 (s a, 2H), 7,61 (d, 2H), 3,98 (s, 2H).

Ejemplo 4A

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



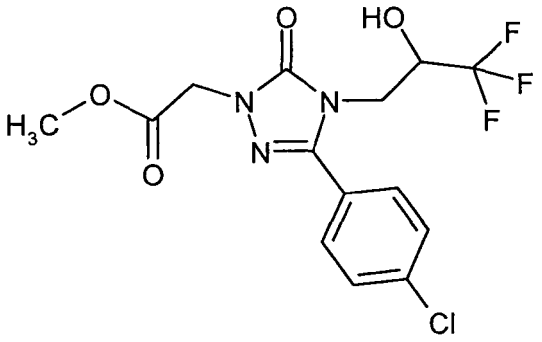
3,56 g (11 mmoles) del compuesto del Ejemplo 3A se disolvieron en 100 ml de metanol y se mezclaron con enfriamiento en hielo con 3,75 g de borohidruro de sodio (99 mmoles) (desprendimiento de gas). Después de 1,5 h se añadieron lentamente 200 ml de ácido clorhídrico 1 M. El metanol se eliminó en rotavapor, el residuo se diluyó con 500 ml de agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, luego con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secaron sobre sulfato de sodio y se liberaron del disolvente en rotavapor. El residuo se secó a AV. Se obtuvieron 3,04 g (90 % d. t.) del compuesto del título.

EM/CL [Procedimiento 2]: R_t = 1,80 min; m/z = 308 $(M+H)^+$

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): δ [ppm] = 12,11 (s, 1H), 7,75 (d, 2H), 7,62 (d, 2H), 6,85 (d, 1H), 4,34 - 4,23 (m, 1H), 3,92 (dd, 1H), 3,77 (dd, 1H).

Ejemplo 5A

Éster metílico de 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



3,04 g (9,9 mmoles) del compuesto del Ejemplo 4A se disolvieron en 100 ml de acetonitrilo y se mezclaron con 1,07 g (9,9 mmoles) de éster metílico de ácido cloroacético, 2,73 g (19,8 mmoles) de carbonato potásico y una pequeña punta de espátula de yoduro de potasio. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1 h, se dejó enfriar a TA y se filtró. El filtrado se liberó en rotavapor de los componentes volátiles y el residuo se secó a AV. Rendimiento: 3,70 g (89 % d. t., 90 % de pureza) del compuesto del título.

EM/CL [Procedimiento 3]: R_t = 1,10 min; m/z = 380 $(M+H)^+$

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): δ [ppm] = 7,78 (d, 2H), 7,64 (d, 2H), 6,91 (d, 1H), 4,72 (s, 2H), 4,16 - 4,35 (m, 1H), 3,99 (dd, 1H), 3,84 (dd, 1H), 3,70 (s, 3H).

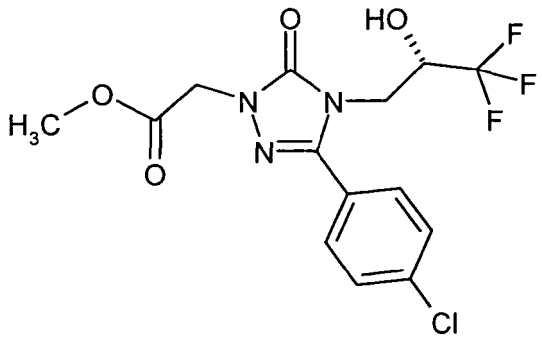
El compuesto racémico del Ejemplo 5A pudo separarse por HPLC preparativa en una fase quiral en sus enantiómeros el Ejemplo 6A y el Ejemplo 7A como se describe en el documento WO 2007/134862.

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 escalonado de *iso*-hexano/acetato de etilo 1:1 → acetato de etilo → *iso*-hexano/acetato de etilo 1:1; flujo: 50 ml/min; temperatura: 24 ºC; detección UV: 260 nm.

De esta forma, a partir de 3,6 g del compuesto racémico del Ejemplo 5A (disuelto en 27 ml de acetato de etilo y 27 ml de *iso*-hexano y separado en tres porciones por la columna) se obtuvieron 1,6 g del primer enantiómero 1 en eluir (Ejemplo 6A), así como 1,6 g del posterior enantiómero 2 en eluir (Ejemplo 7A).

Ejemplo 6A

Éster metílico de ácido {3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-[(2*S*)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il}-acético

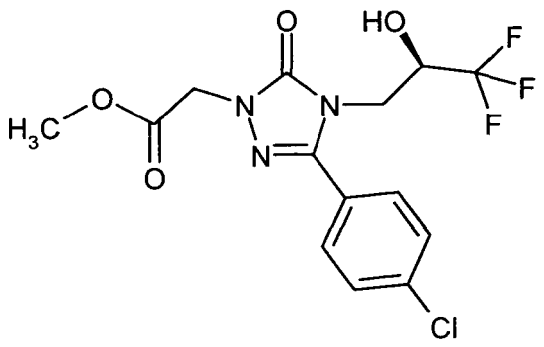


Primer enantiómero en eluir de la separación de racematos del Ejemplo 5A.

R_t = 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 7A

Éster metílico de ácido {3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-[(2*R*)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il}-acético

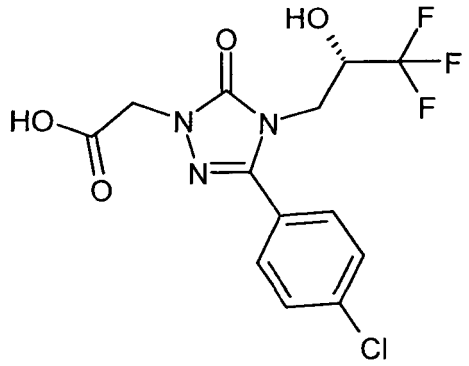


Último enantiómero en eluir de la separación de racematos del Ejemplo 5A.

R_t = 4,48 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 8A

Ácido {3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-[(2*S*)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il}-acético



El éster rico en enantiómeros del Ejemplo 6A (1,6 g, 4,21 mmoles) se disolvió en 77 ml de metanol y se mezcló con 17 ml de una solución 1 M de hidróxido de litio en agua. La mezcla se agitó 1 h a TA y luego se liberó del metanol en rotavapor. El residuo se diluyó con 100 ml de agua y se acidificó con ácido clorhídrico 1 N a pH 1 - 2. El producto precipitado se separó por filtración, se lavó sucesivamente con agua y ciclohexano y se filtró. Después de secarse a AV se obtuvo el compuesto del título (1,1 g, 71 % d. t.).

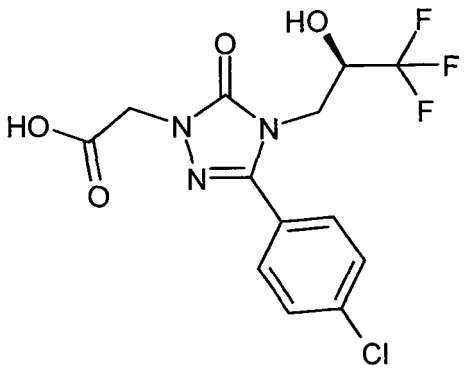
$[\alpha]_D^{20}$ = +3,4º (metanol, c = 0,37 g/100 ml)

EM/CL [Procedimiento 1]: R_t = 1,51 min; m/z = 366 $(M+H)^+$

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 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 9A

Ácido {3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-[(2*R*)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il}acético



Análogamente al Ejemplo 8a, el compuesto del título se obtuvo a partir del Ejemplo 7A.

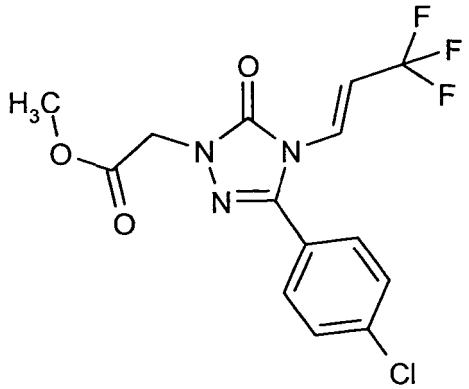
$[\alpha]_D^{20}$ = -4,6º (metanol, c = 0,44 g/100 ml)

EM/CL [Procedimiento 1]: R_t = 1,53 min; m/z = 366 $(M+H)^+$

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 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 10A

{3-(4-Clorofenil)-5-oxo-4-[(*1E*)-3,3,3-trifluoroprop-1-en-1-il]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il}acetato de metilo



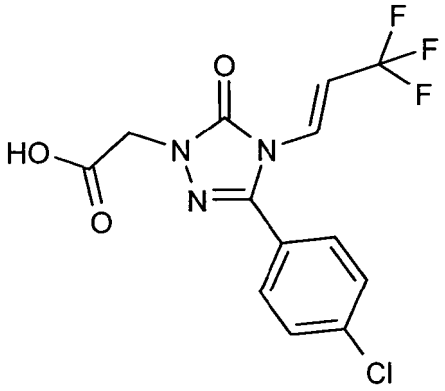
280 mg (0,74 mmoles) del compuesto del Ejemplo 7A se dispusieron a TA junto con 108,1 mg (0,89 mmoles) de 4-dimetilaminopiridina en 5,3 ml de piridina, se mezclaron en porciones con 0,31 ml (1,84 mmoles) de anhídrido de ácido trifluorometanosulfónico y se agitaron 12 h. La piridina se eliminó en rotavapor. El residuo se recogió en acetonitrilo y ácido clorhídrico 1 N y se purificó por HPLC preparativa (Procedimiento 10). Se obtuvieron 230 mg (86 % d. t.) del compuesto del título.

EM/CL [Procedimiento 4]: R_t = 1,14 min; m/z = 362 $(M+H)^+$

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 3,72 (s, 3H), 4,78 (s, 2H), 6,85 (dd, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,68 (s, 4H).

Ejemplo 11A

Ácido {3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-[(*1E*)-3,3,3-trifluoroprop-1-en-1-il]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il}acético



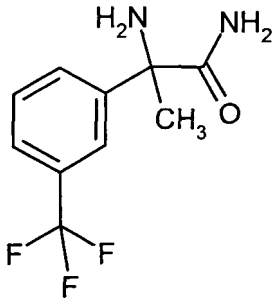
260 mg (0,72 mmoles) del compuesto del Ejemplo 10A se disolvieron en 5 ml de metanol y se mezclaron con 2,87 ml (2,87 mmoles) de una solución 1 M de hidróxido de litio en agua. La mezcla se agitó 1 h a TA, luego se acidificó con ácido clorhídrico 1 N y se diluyó con DMSO. La solución total se purificó por HPLC preparativa (Procedimiento 10). Se obtuvieron 215 mg (86 % d. t.) del compuesto del título.

EM/CL [Procedimiento 4]: R_t = 1,03 min; m/z = 348 $(M+H)^+$

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 4,64 (s, 2H), 6,79 - 6,92 (m, 1H), 7,19 (dd, 1H), 7,68 (s, 4H), 13,31 (s a, 1H).

Ejemplo 12A

2-Amino-2-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida



Se dispusieron 138 ml de agua, 108 ml de solución acuosa de amoniaco al 25 % y 173 ml de etanol y luego se mezclaron con 108 g (574,0 mmoles) de 1-[3-(trifluorometil)fenil]etanona, 30 g (574 mmoles) de cianuro de sodio y 31 g (631 mmoles) de cloruro de amonio.

Esta mezcla se dejó con agitación 20 h en autoclave a 70 ºC. Se liberó del etanol en rotavapor y se extrajo 4 x con cada vez 500 ml de éter. Las fases orgánicas reunidas se mezclaron con sulfato de magnesio y carbón activo y se filtraron con succión sobre tierra de infusorios. El filtrado se concentró en rotavapor. A continuación, el residuo se purificó por cromatografía en 2 kg de gel de sílice 60 (eluyente: ciclohexano-éster acético 3:1 1 a 1:1).

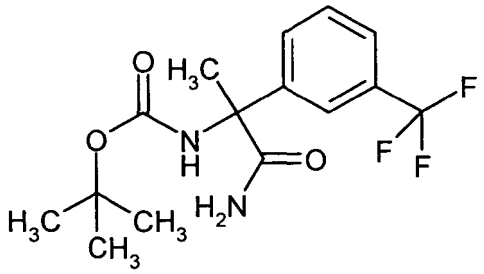
El producto intermedio así aislado 2-amino-2-[3-(trifluorometil)fenil]propanonitrilo (56 g, 46 % d. t.) se mezcló con enfriamiento en hielo lentamente con 500 ml de ácido clorhídrico concentrado. La suspensión se agitó durante la noche a TA. El volumen se redujo a 150 ml en rotavapor. Se añadieron 250 ml de acetona y todos los componentes volátiles se eliminaron en rotavapor. El puré sólido restante se mezcló con enfriamiento en hielo con 125 ml de solución acuosa concentrada de amoniaco. Se agitó 30 minutos en baño de hielo. Los cristales se filtraron con succión y se lavaron 2x con cada vez 50 ml de agua con hielo, luego pentano. El producto se secó a alto vacío. Se obtuvieron 43 g (32 % d. t.) del compuesto del título.

EM (ESI pos): m/z = 233 $[M+H]^+$

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 1,82 (s, 3H), 5,54 (s a, 1H), 7,26 (s a, 1H), 7,48 (t, 1H), 7,55 (d, 2H), 7,75 (d, 1H), 7,83 (s, 1H).

Ejemplo 13A

{1-Amino-1-oxo-2-[3-(trifluorometil)fenil]propan-2-il}carbamato de *terc*-butilo



43,0 g (185 mmoles) de 2-amino-2-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida en 245 ml de DMF y 245 ml de *terc*-butanol se dispusieron junto con 53,6 g (638 mmoles) de hidrogenocarbonato de sodio a TA y luego se mezclaron con 99,5 g (456 mmoles) de dicarbonato de di-*terc*-butilo. Se agitó a 60 ºC durante 3 días. Para el procesamiento se diluyó con acetato de etilo y se lavó sucesivamente dos veces con agua, dos veces con ácido clorhídrico 1 M y una vez con solución acuosa saturada de cloruro sódico. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío. El residuo se recogió en DMSO y se separó por HPLC preparativa (Procedimiento 7). La fracción de producto se concentró en rotavapor. El residuo se secó a alto vacío. Se obtuvieron 30,0 g (50 % d. t.) del compuesto del título.

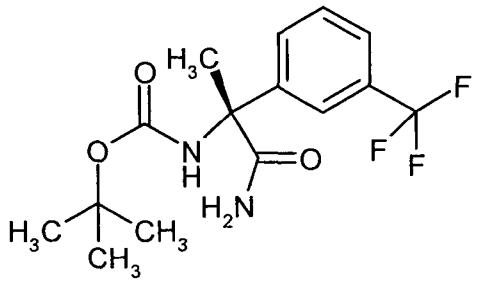
EM/CL [Procedimiento 2]: R_t = 2,11 min; m/z = 333 $(M+H)^+$

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,82 (s, 3H), 7,09 (s a, 1H), 7,27 - 7,40 (m, 2H), 7,53 - 7,65 (m, 2H), 7,65 - 7,73 (m, 2H).

Los dos enantiómeros pudieron separarse por HPLC en una fase quiral [Procedimiento 13]: véanse los Ejemplos 14A y 15A.

Ejemplo 14A

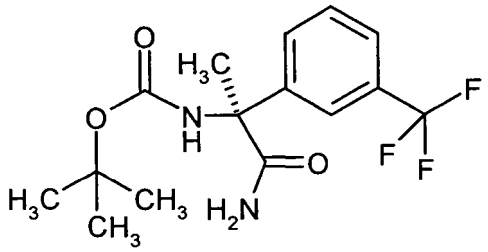
{(2*R*)-1-Amino-1-oxo-2-[3-(trifluorometil)fenil]propan-2-il}carbamato de *terc*-butilo (*enantiómero I*)



Primer enantiómero diluido (12,1 g) de la separación de enantiómeros de 21,5 g del compuesto del Ejemplo 13A según el Procedimiento 13. HPLC analítica quiral [Procedimiento 14]: R_t = 2,89 min.

Ejemplo 15A

{(2*S*)-1-Amino-1-oxo-2-[3-(trifluorometil)fenil]propan-2-il}carbamato de *terc*-butilo (enantiómero II)

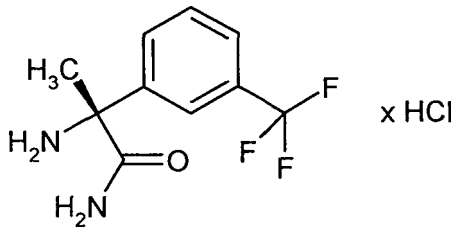


Último enantiómero diluido (12,1 g) de la separación de enantiómeros de 21,5 g del compuesto del Ejemplo 13A según el Procedimiento 13.

HPLC analítica quiral [Procedimiento 14]: R_t = 4,55 min.

Ejemplo 16A

Clorhidrato de (*2R*)-2-amino-2-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida



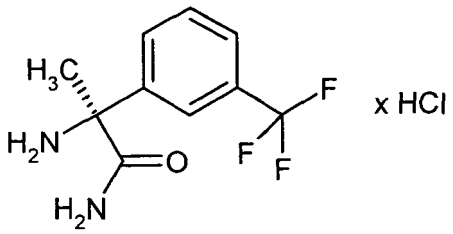
12 g (36,1 mmoles) de {(2*R*)-1-amino-1-oxo-2-[3-(trifluorometil)fenil]propan-2-il}carbamato de *terc*-butilo del Ejemplo 14A se dispusieron a TA en 20 ml de diclorometano, luego se mezclaron con 50 ml de solución de cloruro de hidrógeno 4 M en dioxano y se agitaron 1 h. Se concentró a vacío y el residuo se secó a alto vacío. El residuo se mezcló con 100 ml de diclorometano y se mantuvo 10 minutos en el baño de ultrasonidos. El sólido se filtró con succión, se lavó con algo de diclorometano y se secó a alto vacío. Se obtuvieron 8,14 g (84 % d. t.) del compuesto del título.

EM/CL [Procedimiento 2]: R_t = 0,51 min; m/z = 233 $(M+H)^+$

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,95 (s, 3H), 7,69 - 7,94 (m, 6H), 8,85 (s a, 3H).

Ejemplo 17A

Clorhidrato de (2*S*)-2-amino-2-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida



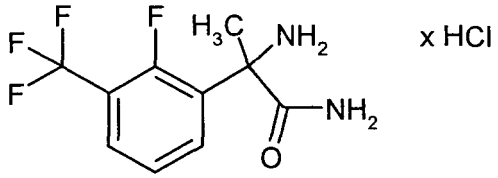
11,5 g (34,6 mmoles) de {(2*S*)-1-amino-1-oxo-2-[3-(trifluorometil)fenil]propan-2-il}carbamato de *terc*-butilo del Ejemplo 15A se dispusieron a TA en 20 ml de diclorometano, luego se mezclaron con solución de cloruro de hidrógeno 4 M en dioxano y se agitaron 1 h. Se concentró a vacío a 1/3 del volumen, precipitando el producto ya cristalino. Se diluyó con 100 ml de diclorometano y se mantuvo 10 minutos en el baño de ultrasonidos. El sólido se filtró con succión y se lavó con algo de diclorometano y se secó a alto vacío. Se obtuvieron 7,56 g (82 % d. t.) del compuesto del título.

EM/CL [Procedimiento 2]: R_t = 0,55 min; m/z = 233 $(M+H)^+$

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,94 (s, 3H), 7,67 - 7,80 (m, 3H), 7,80 - 7,91 (m, 3H), 8,79 (s a, 3H).

Ejemplo 18A

Clorhidrato de 2-amino-2-[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]propanamida



5 g (24,3 mmoles) de 1-[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]etanona se agitaron con 1,248 g (25,5 mmoles) de cianuro de sodio, 1,427 g (26,7 mmoles) de cloruro de amonio y 3,6 ml de solución acuosa de amoniaco al 25 % juntos en 6 ml de agua y 7,5 ml de etanol a 70 ºC durante 17 h. La solución marrón oscura se enfrió a TA y se redujo en rotavapor

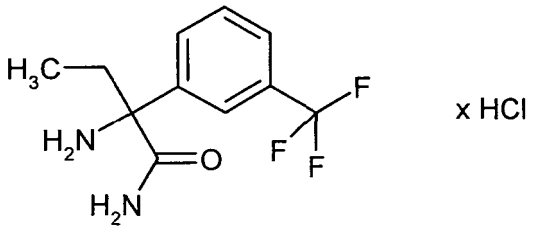
a 1/3 del volumen. El residuo se extrajo 3x con éter dietílico. Las fases orgánicas reunidas se mezclaron con sulfato de magnesio y carbón activo, se agitaron 30 min y luego se filtraron. El filtrado se mezcló con 8 ml de solución de cloruro de hidrógeno 4 M en dioxano, se agitó 5 min y se liberó en rotavapor de los componentes volátiles. El residuo se mezcló con 20 ml de ácido clorhídrico concentrado y se agitó durante la noche. Se diluyó con agua a 300 ml y se lavó 3x con cada vez 50 ml de diclorometano. La fase acuosa se ajustó alcalinamente con solución acuosa de amoniaco al 35 % (aproximadamente pH 9-10) y se extrajo 3x con cada vez 75 ml de diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a vacío. El residuo se recogió en 150 ml de éter dietílico y se mezcló con 8 ml de solución de cloruro de hidrógeno 4 M en dioxano. Se concentró a vacío y se secó a alto vacío. Se obtuvieron 1,97 g (24 % d. t., 86 % de pureza) del compuesto del título.

EM/CL [Procedimiento 3]: R_t = 0,25 min; m/z = 251 $(M+H)^+$

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,93 (s, 3H), 7,49 - 7,77 (m, 3H), 7,84 - 8,04 (m, 2H), 8,74 (s a, 3H).

Ejemplo 19A

Clorhidrato de 2-amino-2-[3-(trifluorometil)fenil]butanamida



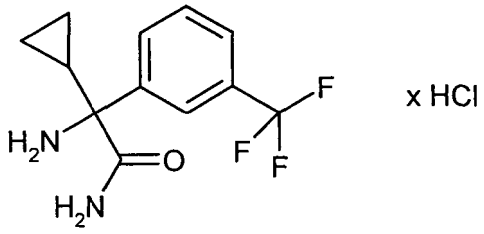
9,8 g (48,5 mmoles) de 1-[3-(trifluorometil)fenil]propan-1-ona se agitaron junto con 3,8 g (77,6 mmoles) de cianuro de sodio, 4,4 g (82,4 mmoles) de cloruro de amonio y 10 ml de solución acuosa de amoniaco al 35 % en 25 ml de agua y 30 ml de etanol a 70 ºC durante 17 h. La solución se enfrió a TA. El volumen se redujo en rotavapor a 1/3. El residuo se extrajo 3x con éter dietílico. Las fases orgánicas reunidas se mezclaron con sulfato de magnesio y carbón activo, se agitaron 30 minutos y luego se filtraron. El filtrado se mezcló con 20 ml de solución de cloruro de hidrógeno 4 M en dioxano y el sólido precipitado se filtró con succión. El sólido se mezcló con 40 ml de ácido clorhídrico concentrado y se agitó durante la noche. La mezcla se diluyó con agua a 300 ml. Se lavó 3x con cada vez 50 ml de diclorometano. La fase acuosa se ajustó alcalinamente con solución acuosa de amoniaco al 35 % (aproximadamente pH 9 - 10) y se extrajo 3x con cada vez 75 ml de diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de sodio, luego se mezclaron con 10 ml de solución de cloruro de hidrógeno 4 M en dioxano y se liberaron del disolvente en rotavapor. El sólido se secó a alto vacío, luego se disolvió de nuevo en agua y se purificó por HPLC preparativa (Procedimiento 7). La fracción de producto se liberó del disolvente en rotavapor y a continuación se secó a alto vacío. Se obtuvieron 190 mg (1,4 % d. t.) del compuesto del título.

EM/CL [Procedimiento 2]: R_t = 0,78 min; m/z = 247 $(M+H)^+$

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 0,76 (t, 3H), 1,79 - 1,93 (dq, 1H), 1,97 - 2,10 (dq, 1H), 7,11 (s a, 1H), 7,38 (s a, 1H), 7,51 - 7,62 (m, 2H), 7,82 (d, 1H), 7,87 (s, 1H).

Ejemplo 20A

Clorhidrato de 2-amino-2-ciclopropil-2-[3-(trifluorometil)fenil]acetamida



1,6 g (7,5 mmoles) de ciclopropil[3-(trifluorometil)fenil]metanona se agitaron junto con 384 mg (7,8 mmoles) de cianuro de sodio, 440 mg (8,2 mmoles) de cloruro de amonio y 1 ml de solución acuosa de amoniaco al 35 % en 3 ml de agua y 3 ml de etanol a 70 ºC durante 17 h. La solución se enfrió a TA y se redujo en rotavapor a 1/3 del volumen. El residuo se extrajo 3x con éter dietílico. Las fases orgánicas reunidas se mezclaron con sulfato de magnesio y carbón activo, se agitaron 30 min y luego se filtraron. El filtrado se mezcló con 10 ml de solución de

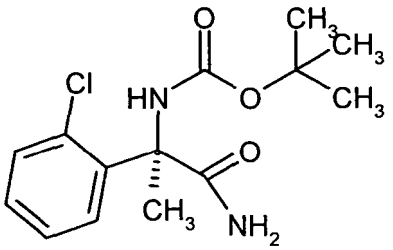
cloruro de hidrógeno 4 M en dioxano y se concentró a vacío. El residuo se mezcló con 20 ml de ácido clorhídrico concentrado y se agitó durante la noche. Se diluyó con agua a 100 ml y se lavó 3x con cada vez 50 ml de diclorometano. La fase acuosa se ajustó alcalinamente con solución acuosa de amoniaco al 35 % (aproximadamente pH 9 - 10) y se extrajo tres veces con cada vez 75 ml de diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de sodio y se mezclaron con 10 ml de solución de cloruro de hidrógeno 4 M en dioxano. Se liberó de todos los constituyentes volátiles en rotavapor. El residuo se secó a alto vacío, luego se disolvió de nuevo en agua y se purificó por HPLC preparativa (Procedimiento 10). La fracción de producto se liberó del disolvente en rotavapor y a continuación se secó a alto vacío. Se obtuvieron 24 mg (1 % d. t.) del compuesto del título con aproximadamente 80 % de pureza.

EM/CL [Procedimiento 2]: R_t = 0,95 min; m/z =259 $(M+H)^+$

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 0,54 - 0,67 (m, 1H), 0,74 (m, 2H), 0,80 - 0,98 (m, 1H), 1,68 - 1,87 (m, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,73 - 7,80 (m, 1H), 7,82 - 7,97 (m, 4H), 8,46 - 8,72 (m, 3H).

Ejemplo 21A

[(2*R*)-1-Amino-2-(2-clorofenil)-1-oxopropan-2-il]carbamato de *terc*-butilo



En 10 ml de solución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio al 10 % se disolvieron 500 mg (2,12 mmoles) de clorhidrato de ácido (2*R*)-2-amino-2-(2-clorofenil)propanoico (empresa Netchem, New Brunswick NJ 08901, EE.UU., artículo nº: 506093-HCl). Se añadieron 10 ml de dioxano y 511 µl (2,22 mmoles) de dicarbonato de di-*terc*-butilo y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a TA. Mediante la adición de ácido clorhídrico 1 N, el valor de pH se ajustó a 2, luego el producto se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de sodio y el disolvente se eliminó en rotavapor. El residuo se secó a AV y se correspondió con el producto intermedio ácido (2*R*)-2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-2-(2-clorofenil)propanoico (322 mg, 51 % d. t.).

EM-CL [Procedimiento 3]: R_t = 1,08 min. m/z: ES pos.: 322 $(M+Na)^+$, ES neg.: 298 $(M-H)^-$.

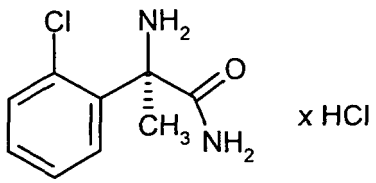
100 mg (0,334 mmoles) del ácido (2*R*)-2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-2-(2-clorofenil)propanoico así obtenido y 81 mg (0,6 mmoles) de HOBt se dispusieron en 3 ml de dimetilformamida, se añadieron 115 mg (0,6 mmoles) de EDC y la mezcla de reacción se agitó 20 minutos a TA. Luego se mezcló con 2 ml de solución acuosa de amoniaco al 32 % y se siguió agitando durante la noche a TA. La mezcla se ajustó a pH 2 con ácido clorhídrico 1 N y se separó por HPLC preparativa (Procedimiento 10). La fracción de producto se liberó del disolvente en rotavapor y a continuación se secó a alto vacío. Se obtuvieron 59 mg (59 % d. t.) del compuesto del título.

EM/CL [Procedimiento 3]: R_t = 1,02 min; m/z = 299 $[M+H]^+$

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,26 (s a, 7H), 1,84 (s, 3H), 6,46 - 6,70 (m, 1H), 6,85 (s a, 1H), 7,25 - 7,44 (m, 4H), 7,64 (d, 1H).

Ejemplo 22A

Clorhidrato de (2*R*)-2-amino-2-(2-clorofenil)propanamida



58 mg (0,194 mmoles) de [(2*R*)-1-amino-2-(2-clorofenil)-1-oxopropan-2-il]carbamato de *terc*-butilo del Ejemplo 21A se mezclaron con 2 ml de diclorometano y 2 ml de solución de cloruro de hidrógeno 4 M en dioxano y se agitaron a

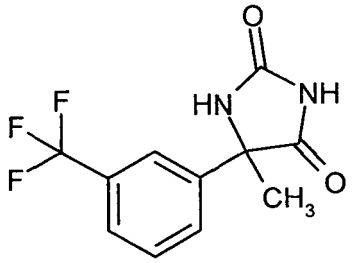
TA 2 h. Todos los constituyentes volátiles se eliminaron en rotavapor y el sólido blanco se secó a alto vacío. Se obtuvieron 50 mg (46 % d. t.) del compuesto del título.

EM/CL [Procedimiento 2]: R_t = 0,22 min; m/z = 199 $(M+H)^+$

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,89 (s, 3H), 7,30 (s, 1H), 7,47 - 7,57 (m, 3H), 7,61 (s, 1H), 7,68 - 7,77 (m, 1H), 8,40 (s a, 3H).

Ejemplo 23A

5-Metil-5-[3-(trifluorometil)fenil]imidazolidin-2,4-diona (*racemato*)



Una mezcla de 25 g (133 mmoles) de 3-trifluorometilacetofenona, 10,4 g (159 mmoles) de cianuro potásico y 63,8 g (664 mmoles) de carbonato de amonio en 300 ml de agua y 300 ml de etanol se agitaron durante la noche a 60 ºC. El etanol se eliminó en rotavapor. El producto precipitó en la mezcla acuosa restante. Se separó por filtración, se lavó tres veces con agua y a secó a AV. Se obtuvieron 31 g (90 % d. t.) del compuesto del título.

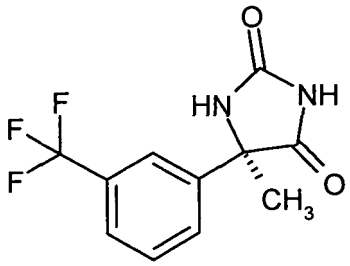
EM/CL [Procedimiento 3]: R_t = 0,90 min; m/z = 259 $(M+H)^+$

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,69 (s, 3H), 7,62 - 7,70 (m, 1H), 7,71 - 7,76 (m, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,83 (d, 1H), 8,75 (s, 1H), 10,91 (s a, 1H).

Los dos enantiómeros pudieron purificarse por cromatografía en una fase quiral (Procedimiento 8): véanse los Ejemplos 24A y 25A.

Ejemplo 24A

(*5R*)-5-Metil-5-[3-(trifluorometil)fenil]imidazolidin-2,4-diona



Primer enantiómero eluido (14,6 g) de la separación de 30,3 g del compuesto del Ejemplo 23 A según el Procedimiento 8.

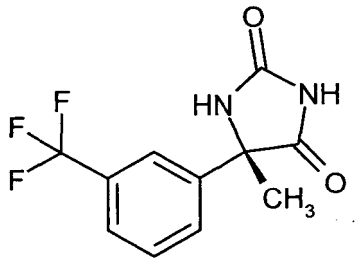
HPLC analítica quiral [Procedimiento 9]: R_t = 2,9 min

$[\alpha]_D^{20}$ = - 102,2º (metanol, c = 0,53 g/100 ml)

La configuración absoluta se determinó mediante hidrólisis dando el Ejemplo 26A y comparación con el aminoácido comercial (véase el Ejemplo 27A).

Ejemplo 25A

(5S)-5-Metil-5-[3-(trifluorometil)fenil]imidazolidin-2,4-diona



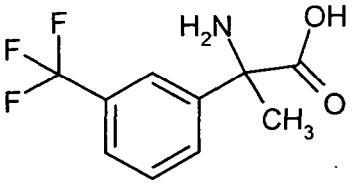
Último enantiómero eluido (13,8 g) de la separación de 30,3 g del compuesto del Ejemplo 23 A según el Procedimiento 8.

HPLC analítica quiral [Procedimiento 9]: R_t = 5,4 min

$[\alpha]_D^{20}$ = + 102,4º (metanol, c = 0,53 g/100 ml)

Ejemplo 26A

Ácido 2-arnino-2-[3-(trifluorometil)fenil]propanoico (*racemato*)



300 mg (1,16 mmoles) del compuesto del Ejemplo 23A se calentaron a reflujo en 3 ml de solución de sosa cáustica 1 N durante 3 días. Después del enfriamiento a TA, la mezcla de reacción se ajustó a ácida mediante la adición cuidadosa de ácido clorhídrico 6 N (pH 1 - 2). A este respecto, el producto precipitó parcialmente como gel. La mezcla se diluyó con 200 ml de agua y se lavó dos veces con acetato de etilo.

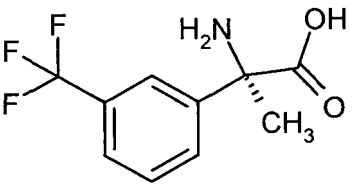
La fase acuosa se liberó del agua en rotavapor. El residuo se agitó en metanol y la suspensión obtenida se filtró. El filtrado se liberó en rotavapor del metanol. El residuo se disolvió en una mezcla de acetonitrilo / agua 2:1 y se purificó por HPLC preparativa (Procedimiento 10). Se obtuvieron 205 mg (76 % d. t.) del compuesto del título.

EM/CL [Procedimiento 3]: R_t = 0,34 min; m/z = 234 $(M+H)^+$

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,67 (s, 3H), 7,56 - 7,68 (m, 2H), 7,79 (d, 1H), 7,86 (s, 1H), 8,20 (s a, 2H).

Ejemplo 27A

Ácido (*2R*)-2-amino-2-[3-(trifluorometil)fenil]propanoico



14,6 g (56,7 mmoles) del compuesto del Ejemplo 24A se calentaron a reflujo en 400 ml de solución de sosa cáustica 2 N durante 23 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 ºC (baño de hielo) y se mezcló lentamente con ácido clorhídrico 6 N hasta pH 1. El sólido precipitado se separó por filtración. El filtrado se concentró en rotavapor a sequedad. El residuo se agitó en 300 ml de metanol y la suspensión obtenida se filtró. Este filtrado se concentró en rotavapor. El residuo se recogió en agua y se purificó por HPLC preparativa (Procedimiento 7). El producto obtenido se secó a AV (12 g, 91 % d. t.)

EM/CL [Procedimiento 3]: R_t = 0,33 min; m/z = 234 $(M+H)^+$

$[\alpha]_D^{20}$ = - 44,1º (metanol, c = 0,50 g/100 ml)

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,67 (s, 3H), 7,55 - 7,68 (m, 2H), 7,79 (d, 1H), 7,86 (s, 1H), 8,19 (s a, 3H).

75 mg de este aminoácido se trataron con un exceso de una solución de cloruro de hidrógeno 4 N en dioxano, se liberaron en rotavapor de los componentes volátiles y se secaron a AV. El clorhidrato así obtenido muestra los siguientes datos analíticos:

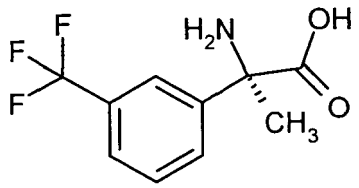
$[\alpha]_D^{20}$ = - 63,8º (metanol, c = 0,51 g/100 ml).

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,91 (s, 3H), 7,75 (t, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,86 - 7,94 (m, 2H), 9,18 (s a, 3H).

Este valor de rotación es comparable con el valor de rotación que se determinó para el clorhidrato de ácido (*2R*)-2-amino-2-[3-(trifluorometil)fenil]propanoico comercial (Netchem, New Brunswick NJ 08901, EE.UU., artículo nº: 506085-HCl): $[\alpha]_D^{20}$ = - 44,1º (metanol, c = 0,50 g/100 ml). Por tanto, para el Ejemplo 24A y para el Ejemplo 26A se especificó la configuración (R), y para el Ejemplo 25A y el Ejemplo 27A la configuración (S).

Ejemplo 28A

Ácido (*2S*)-2-amino-2-[3-(trifluorometil)fenil]propanoico



Análogamente al Ejemplo 26A, mediante hidrólisis de 13,1 g (50,7 mmoles) del compuesto del Ejemplo 25A se obtuvieron 8,22 g (69 % d. t.) del compuesto del título.

EM/CL [Procedimiento 2]: R_t = 0,92 min; m/z = 234 $(M+H)^+$

$[\alpha]_D^{20}$ = + 47,0º (metanol, c = 0,50 g/100 ml).

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,67 (s, 3H), 7,55 - 7,68 (m, 2H), 7,79 (d, 1H), 7,86 (s, 1H), 8,19 (s a, 3H).

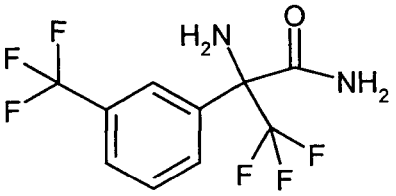
Este aminoácido se trató en acetonitrilo con un exceso de ácido clorhídrico 1 N. Luego se eliminaron los componentes volátiles en rotavapor y el residuo se secó a AV. El clorhidrato así obtenido muestra los siguientes datos analíticos:

$[\alpha]_D^{20}$ = - 63,8º (metanol, c = 0,51 g/100 ml).

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,91 (s, 3H), 7,75 (t, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,86 - 7,94 (m, 2H), 9,18 (s a, 3H).

Ejemplo 29A

Ácido 2-amino-3,3,3-trifluoro-2-[3-(trifluorometil)fenil]-propanoico (mezcla de enantiómeros)



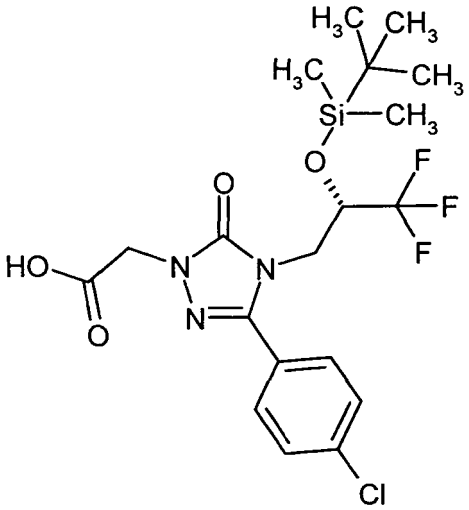
En analogía con H. Wang y col., Organic Letters 2006, 8 (7), 1379-1381, 2,50 g (10,3 mmoles) de 2,2,2-trifluoroacetofenona se dispusieron con 2,50 g (20,7 mmoles) de (R)-*terc*-butilsulfinamida en 21 ml de n-hexano y se mezclaron con 4,40 g (4,57 ml, 15,5 mmoles) de isopropilato de titanio (IV). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a TA, luego se detuvo la reacción con enfriamiento en hielo mediante la adición de 9 ml de agua. Después de 5 min, toda la mezcla se filtró sobre Celite. El filtrado se concentró en rotavapor. El residuo (2,86 g) se disolvió en

17 ml de n-hexano y se mezcló a TA con 1,66 ml (12,4 mmoles) de cianuro de trimetilsililo. La mezcla de reacción se agitó tres días a TA, luego se mezcló con 30 ml de solución acuosa de cloruro de amonio al 10 % y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de sodio y se liberaron del disolvente en rotavapor. El residuo (3,04 g) se hizo reaccionar a continuación sin purificación ni analítica. Para esto, con enfriamiento en hielo, la cantidad total se diluyó en 23 ml de ácido sulfúrico conc., luego se agitó 3 h a TA. La mezcla de reacción se vertió en hielo y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron en rotavapor. Así se obtuvo el residuo A. La fase acuosa ácida se ajustó a pH 7 con solución de sosa cáustica al 20 % y de nuevo se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron en rotavapor. Así se obtuvo el residuo B. Los dos residuos A y B se reunieron y se separaron por HPLC preparativa (Procedimiento 10). La fracción adecuada se concentró en rotavapor y la fase acuosa restante se ajustó a pH 14 con solución de sosa cáustica 2 M a pH 14, luego se extrajo tres veces con diclorometano. Las fases de diclorometano reunidas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron en rotavapor. El aceite se correspondió con el compuesto del título (136 mg, 5 % d. t.).

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 7,49 (s a, 1H), 7,59 (s a, 1H), 7,67 (t, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,97 (d, 1H), 8,02 (s, 1H).

Ejemplo 30A

Ácido {4-[(2*S*)-2-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}-3,3,3-trifluopropil]-3-(4-clorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il}acético



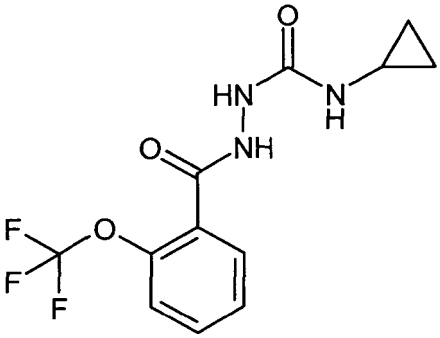
300 mg (0,82 mmoles) del compuesto del Ejemplo 8A se mezclaron con 2,46 ml (1,5 eq) de una solución que contenía cloruro de *terc*-butildimetilsililo 0,5 M e imidazol 1 M en DMF. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a TA. Luego se añadieron de nuevo 1,5 eq. de la solución anterior y la mezcla se agitó 24 h. Este proceso se repitió hasta que se añadieron en total 6 eq. de cloruro de *terc*-butildimetilsililo. La mezcla de reacción se mezcló luego con 6 ml de una solución acuosa de carbonato sódico 2 M y se agitó 30 min. Mediante la adición de ácido clorhídrico 1 M, el valor de pH se ajustó a pH 4 y la mezcla se extrajo tres veces con diclorometano. Las fases reunidas se lavaron con agua, luego se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron en rotavapor. El residuo se secó a AV. Se obtuvo el compuesto del título: 407 mg (93 % d. t.).

EM/CL [Procedimiento 5]: R_t = 1,33 min; m/z = 480 $(M+H)^+$

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = - 0,11 (s, 3H), 0,06 (s, 3H), 0,80 (s, 9H), 4,01 (dd, 1H), 4,13 (dd, 1H), 4,54 - 4,63 (m, 1H), 4,60 (s, 2H), 7,69 (d, 2H), 7,80 (d, 2H).

Ejemplo 31A

N-ciclopropil-2-{[2-(trifluorometoxi)fenil]carbonil}hidrazincarboxamida



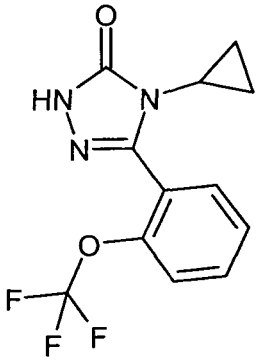
2,00 g (9,09 mmoles) de 2-trifluorometoxibenzhidrazida se disolvieron en THF seco (50 ml) a 60 ºC, a continuación se añadieron gota a gota 0,79 g (9,09 mmoles) de isocianato de ciclopropilo disuelto en 10 ml de tetrahidrofurano seco. Se agitó 18 h a 60 ºC. Después de enfriarse a TA se agitó con aproximadamente 50 ml de éter dietílico. El sólido incoloro se filtró con succión, se lavó con éter dietílico y se secó a alto vacío. Así se obtuvieron 2,57 g (93 % d. t.) del compuesto objetivo.

EM-CL [Procedimiento 6] R_t = 1,43 min; EM [ESI pos]: m/z = 304 $(M+H)^+$

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 0,61 - 0,69 (m, 2H), 0,77 - 0,85 (m, 2H), 2,60 - 2,68 (m, 1H), 5,45 (s a, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,42 (t, 1H), 7,52 - 7,62 (m, 2H), 7,99 (dd, 1H), 8,63 (s a, 1H).

Ejemplo 32A

4-Ciclopropil-5-[2-(trifluorometoxi)fenil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona

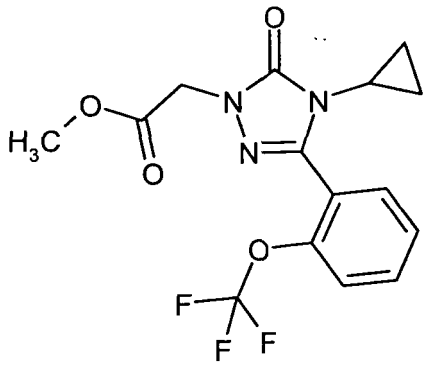


2,53 g (8,3 mmoles) del compuesto del Ejemplo 31A se suspendieron en 15 ml de solución de sosa cáustica 3 M y se calentaron a reflujo 96 h. Después de enfriarse se ajustó a pH 10 con ácido clorhídrico semiconcentrado. El sólido precipitado se filtró con succión, se lavó con agua neutra y a continuación se agitó en metanol. La mezcla se filtró, el filtrado se concentró en rotavapor y el residuo se secó a alto vacío. Así se obtuvieron 1,81 g (55 % d. t., 72 % de pureza) del compuesto deseado que se hizo reaccionar directamente más adelante.

EM-CL [Procedimiento 6] R_t = 1,76 min; EM [ESI pos]: m/z = 286 $(M+H)^+$

Ejemplo 33A

{4-Ciclopropil-5-oxo-3-[2-(trifluorometoxi)fenil]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il}acetato de metilo



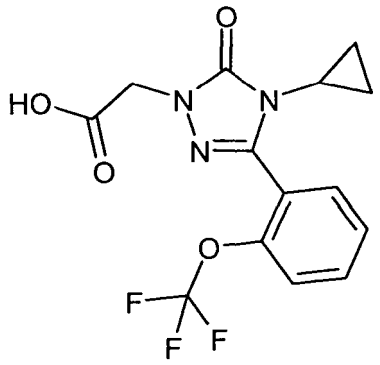
1,81 g (4,60 mmoles) del compuesto del Ejemplo 32A se disolvieron en 15 ml de acetonitrilo y se mezclaron con 1,64 g de carbonato de cesio (5,03 mmoles). A TA se añadieron a continuación 0,48 ml (5,48 mmoles) de éster metílico de ácido cloroacético. La mezcla se calentó 2 h a reflujo, a continuación se diluyó a TA con 20 ml de acetato de etilo y se lavó con 10 ml de agua. La fase acuosa se extrajo otras dos veces con cada vez 10 ml de acetato de etilo, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a vacío. Así se obtuvieron 1,46 mg (82 % d. t.) del compuesto objetivo.

EM-CL [Procedimiento 3] R_t = 1,05 min; EM [ESI pos]: m/z = 358 $(M+H)^+$

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 0,58 - 0,66 (m, 2H), 0,78 - 0,85 (m, 2H), 2,95 (spt, 1H), 3,78 (s, 3H), 4,64 (s, 2H), 7,37 - 7,45 (m, 2H), 7,53 - 7,63 (m, 2H).

Ejemplo 34A

Ácido {4-ciclopropil-5-oxo-3-[2-(trifluorometoxi)fenil]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il}acético



1,46 g (4,09 mmoles) del compuesto del Ejemplo 33 A se disolvieron en 8 ml de metanol y se mezclaron a TA con 4,9 ml (4,9 mmoles) de solución de hidróxido de litio 1 N. Después de 30 min, el disolvente a presión reducida se eliminó y el residuo se recogió en 20 ml de agua y 20 ml de acetato de etilo. Después de la separación de fases, la fase acuosa se acidificó con ácido clorhídrico 1 N y se extrajo dos veces con cada vez 15 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, se concentraron a vacío y el residuo se secó a alto vacío. Así se obtuvieron 1,25 g (85 % d. t.) del compuesto objetivo que se hizo reaccionar más adelante sin más purificación.

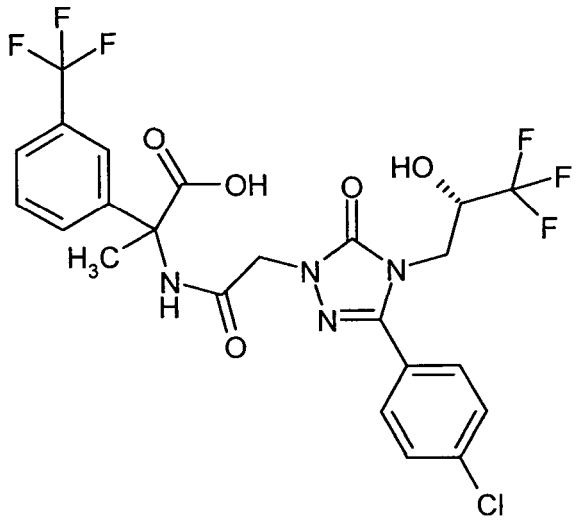
EM-CL [Procedimiento 6] R_t = 1,82 min; EM [ESI pos]: m/z = 344 $(M+H)^+$

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 0,60 - 0,66 (m, 2H), 0,77 - 0,86 (m, 2H), 2,96 (spt, 1H), 4,67 (s, 2H), 7,37 - 7,45 (m, 2H), 7,55 - 7,63 (m, 2H).

Ejemplos de realización:

Ejemplo 1

Ácido 2-[({3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-[(2*S*)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il}acetil)amino]-2-[3-(trifluorometil)fenil]propanoico (*mezcla de diaestereómeros*)



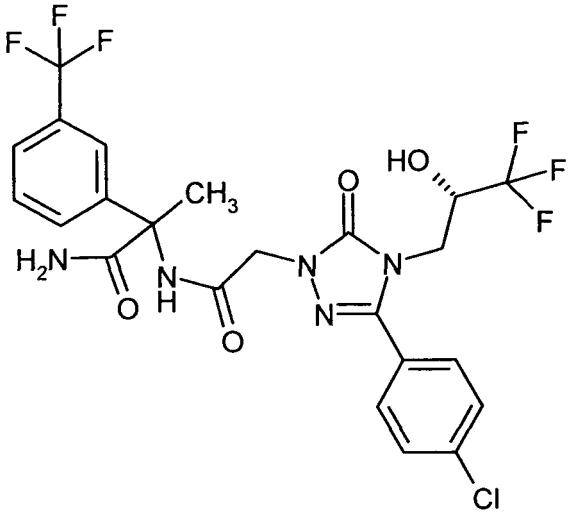
56 mg del compuesto del Ejemplo 8A (0,15 mmoles) se agitaron con 29 mg (0,15 mmoles) de EDC y 21 mg (0,15 mmoles) de HOBt en 2,2 ml de DMF durante 20 min a TA, luego se mezclaron con 50 mg (0,18 mmoles) del compuesto del Ejemplo 26A y 53 μl (0,31 mmoles) de *N,N*-diisopropiletilamina. La mezcla se agitó 20 min a TA, luego se mezcló con 1 ml de ácido clorhídrico 1 N y se separó completamente por HPLC preparativa (Procedimiento 10). Se obtuvieron 54 mg (61 % d. t.) del compuesto del título.

EM-CL [Procedimiento 6]: R_t = 2,78 min; EM [ESI pos]: m/z = 581 $(M+H)^+$

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,85 (s, 3H), 3,82 (dd, 1H), 3,96 (d a, 1H), 4,19 - 4,35 (m, 1H), 4,58 (s, 2H), 6,92 (d, 1H), 7,54 - 7,70 (m, 4H), 7,71 - 7,82 (m, 4H), 8,80 (s, 1H), 13,11 (s a, 1H).

Ejemplo 2

2-[({3-(4-Clorofenil)-5-oxo-4-[(2*S*)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il}acetil)amino]-2-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida (*mezcla de diaestereómeros*)



54 mg del compuesto del Ejemplo 1 (90 μmoles) y 24 mg (179 μmoles) de HOBt se dispusieron en 1,3 ml de DMF y se mezclaron con 34 mg (179 μmoles) de EDC. La mezcla se agitó 20 min a TA, luego se mezcló con 5 ml de una solución de amoniaco (35 % en agua) y se agitó agitando otros 20 min. Se añadió 1 ml de ácido clorhídrico 1 N y la mezcla completa se separó por HPLC preparativa (Procedimiento 10). La fracción adecuada se liberó de los disolventes en rotavapor y el residuo se secó a AV. Se obtuvieron 49 mg (94 % d. t.) del compuesto del título.

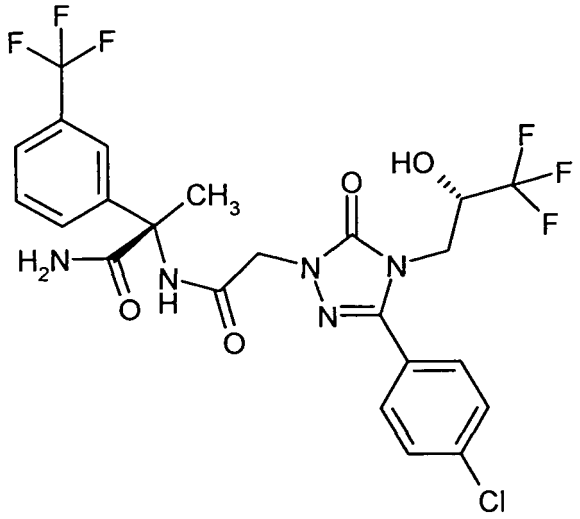
EM-CL [Procedimiento 6]: R_t = 2,28 min; EM [ESI pos]: m/z = 580 $(M+H)^+$

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,88 (d (1 s por diaestereómero, 3H), 3,74 - 3,89 (dd, 1H), 3,94 (dd, 1H), 4,26 (m, 1H), 4,48 - 4,69 (m, 2H), 6,90 (t (1 d por diaestereómero), 1H), 7,33 (s a, 1H), 7,41 (d a (1 s a por diaestereómero), 1H), 7,52 - 7,69 (m, 4H), 7,68 - 7,83 (m, 4H), 8,63 (s, 1H).

Los diaestereómeros del Ejemplo 2 pudieron separarse por cromatografía preparativa en una fase quiral (Procedimiento 17b): véanse el Ejemplo 3 y el Ejemplo 4.

Ejemplo 3

(2*S*)-2-[({3-(4-Clorofenil)-5-oxo-4-[(2*S*)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il}acetil)amino]-2-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida



Primer diaestereómero eluido (19 mg) de la separación de 49 mg del compuesto del Ejemplo 2 según el Procedimiento 17b.

HPLC analítica quiral (Procedimiento 18b): R_t = 1,73 min

Alternativamente, el compuesto del título puede prepararse según el siguiente procedimiento:

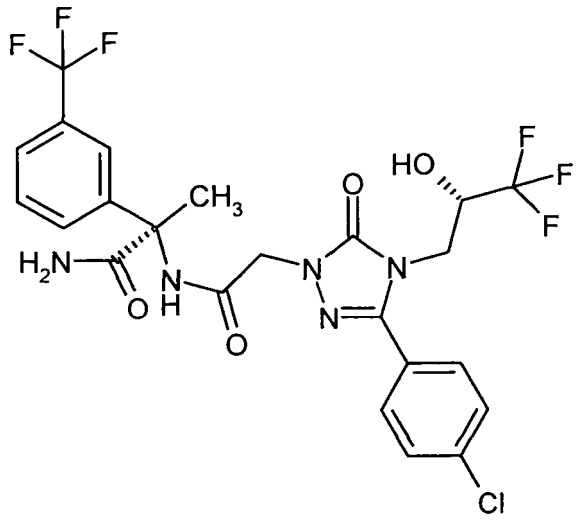
3,50 g del compuesto del Ejemplo 8A (9,57 mmoles) y 2,04 g (14,36 mmoles) de HOBt se dispusieron en 100 ml de DMF y se mezclaron con 2,75 g (14,36 mmoles) de EDC. La mezcla se agitó 15 min a TA antes de añadirse 2,83 g (10,5 mmoles) del compuesto del Ejemplo 17A y 2,0 ml (11,5 mmoles) de *N,N*-diisopropiletilamina. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a TA, luego se mezcló con 1 l de agua y se extrajo tres veces con cada vez 400 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se lavaron sucesivamente dos veces con ácido clorhídrico 1 N, una vez con agua, dos veces con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y una vez con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, luego se secaron sobre sulfato de sodio y se liberaron del disolvente en rotavapor. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Procedimiento 10). Se obtuvieron 4,09 g (74 % d. t.) del compuesto del título.

EM-CL [Procedimiento 3]: R_t = 1,20 min; EM [ESI pos]: m/z = 580 $(M+H)^+$

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,88 (s, 3H), 3,82 (dd, 1H), 3,91 - 4,01 (m, 1H), 4,26 (s a, 1H), 4,50 - 4,63 (m [AB], 2H), 6,91 (d, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,54 - 7,60 (m, 1H), 7,60 - 7,66 (m, 3H), 7,69 - 7,80 (m, 4H), 8,63 (s, 1H).

Ejemplo 4

(2*R*)-2-[({3-(4-Clorofenil)-5-oxo-4-[(2*S*)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il}acetil)amino]-2-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida



Último diaestereómero eluido (16 mg) de la separación de 49 mg del compuesto del Ejemplo 2 según el Procedimiento 17b.

HPLC analítica quiral (Procedimiento 18b): R_t = 2,45 min

Alternativamente, el compuesto del título puede prepararse según el siguiente procedimiento (A):

6,00 g del compuesto del Ejemplo 8A (16,4 mmoles) y 3,32 g (24,6 mmoles) de HOBt se dispusieron en 160 ml de DMF y se mezclaron con 4,72 g (24,6 mmoles) de EDC. La mezcla se agitó 15 min a TA antes de añadirse 4,85 g (18,0 mmoles) del compuesto del Ejemplo 16A y 3,4 ml (19,7 mmoles) de *N,N*-diisopropiletilamina. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a TA, luego se mezcló con 1,2 l de agua y se extrajo tres veces con cada vez 400 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se lavaron sucesivamente dos veces con ácido clorhídrico 1 N, una vez con agua, dos veces con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y una vez con solución acuosa saturada de cloruro sódico, luego se secaron sobre sulfato de sodio y se liberaron del disolvente en rotavapor. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Procedimiento 10). Se obtuvieron 6,67 g (70 % d. t.) del compuesto del título.

EM-CL [Procedimiento 3]: R_t = 1,22 min; EM [ESI pos]: m/z = 580 $(M+H)^+$

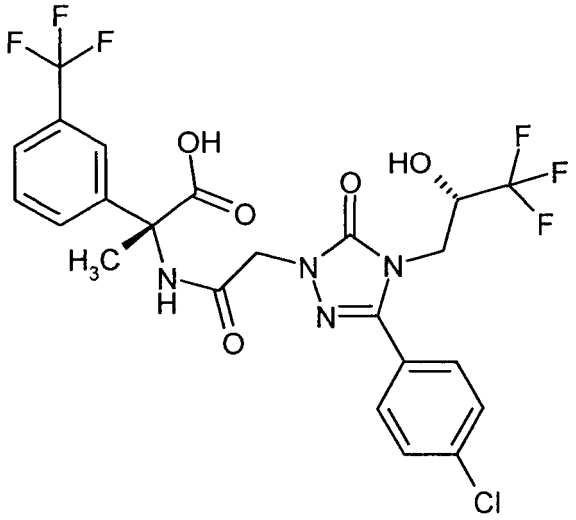
RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,88 (s, 3H), 3,78 - 3,87 (m, 1H), 3,92 - 3,99 (m, 1H), 4,26 (s a, 1H), 4,53 - 4,63 (m [AB], 2H), 6,90 (d, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,53 - 7,60 (m, 1H), 7,60 - 7,66 (m, 3H), 7,68 - 7,79 (m, 4H), 8,64 (s, 1H).

Alternativamente, el compuesto del título puede prepararse según el siguiente procedimiento (B):

1,80 g (4,92 mmoles) del compuesto del Ejemplo 8A (4,92 mmoles) y 700 mg (5,41 mmoles) de HOBt se dispusieron en 30 ml de DMF y se mezclaron con 944 mg (5,41 mmoles) de EDC. La mezcla se agitó 20 min a TA, luego se añadió gota a gota a una suspensión de 1,46 g (5,41 mmoles) del compuesto del Ejemplo 27A y 1,03 ml (5,91 mmoles) de *N,N*-diisopropiletilamina en 30 ml de DMF. La mezcla de reacción se agitó 1 h a TA, luego se diluyó con 500 ml de ácido clorhídrico 0,5 N y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se lavaron tres veces con agua, luego una vez con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secaron sobre sulfato de sodio. El disolvente se eliminó en rotavapor. El residuo se secó a AV. El producto así obtenido (3,44 g) que se corresponde con el compuesto del Ejemplo 6 en aproximadamente el 70 % de pureza (4,21 mmoles) se hizo reaccionar más adelante sin purificación: la cantidad total se diluyó con 1,02 g (7,57 mmoles) de HOBt en 40 ml de DMF y se mezcló con 1,45 g (7,57 mmoles) de EDC. La solución así obtenida se agitó 30 min a TA, luego se añadió gota a gota a una solución de amoniaco dispuesta (35 % en agua, 45 ml). Esta mezcla se agitó 20 min, luego se concentró en rotavapor. Al residuo se añadieron 500 ml de agua. La solución se extrajo tres veces con cada vez 250 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se lavaron sucesivamente tres veces con ácido clorhídrico 1 M, una vez con agua, dos veces con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y una vez con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, luego se secaron sobre sulfato de sodio y se liberaron del disolvente en evaporador rotatorio. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Procedimiento 7). Se obtuvieron 2,30 g (3,97 mmol, 80 % d. t.) del compuesto del título.

Ejemplo 5

Ácido (2*R*)-2-[({3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-[(2*S*)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il}acetil)amino]-2-[3-(trifluorometil)fenil]propanoico



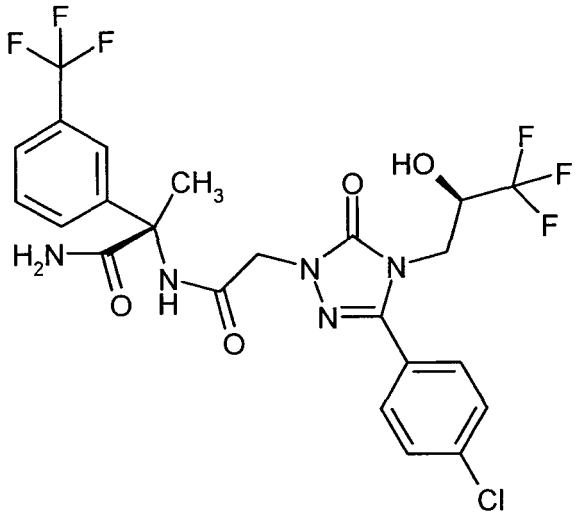
250 mg del compuesto del Ejemplo 8A (0,68 mmoles) y 92 mg (0,68 mmoles) de HOBt se dispusieron en 5 ml de DMF y se mezclaron con 131 mg (0,68 mmoles) de EDC. La mezcla se agitó 20 min a TA, luego se añadió gota a gota a una solución de 221 mg (0,82 mmoles) de clorhidrato de ácido (2*R*)-2-amino-2-[3-(trifluorometil)fenil]propiónico (empresa Netchem, New Brunswick NJ 08901, EE.UU., nº de artículo: 506085-HCl) y se añadieron gota a gota 119 µl (0,68 mmoles) de *N,N*-diisopropiletilamina en 2 ml de DMF. La mezcla de reacción se agitó 20 min a TA, luego se mezcló con 1 ml de ácido clorhídrico 1 N y se purificó completamente por HPLC preparativa (Procedimiento 10). La fracción adecuada se liberó de los disolventes en rotavapor y el residuo se secó a AV. Se obtuvieron 260 mg (65 % d. t.) del compuesto del título.

EM-CL [Procedimiento 3]: R_t = 1,23 min; EM [ESI pos]: m/z = 581 $(M+H)^+$

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,85 (s, 3H), 3,76 - 3,88 (m, 1H), 3,90 - 4,01 (m, 1H), 4,26 (s a, 1H), 4,51 - 4,67 (m, 2H), 6,92 (d, 1H), 7,55 - 7,71 (m, 4H), 7,71 - 7,83 (m, 4H), 8,80 (s, 1H), 13,10 (s, 1H).

Ejemplo 6

(2*S*)-2-[({3-(4-Clorofenil)-5-oxo-4-[(2*R*)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il}acetil)amino]-2-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida



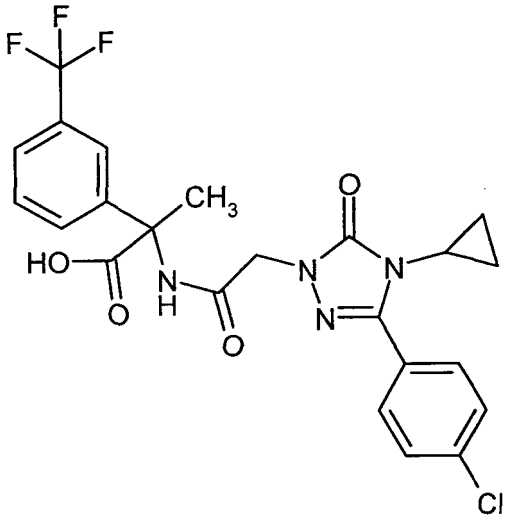
318 mg del compuesto del Ejemplo 9A (0,87 mmoles) se disolvieron en 5 ml de DMF y se mezclaron con 250 mg (1,30 mmoles) de EDC y 176 mg (1,30 mmoles) de HOBt. Después de 30 min de agitación a TA se añadieron 269 mg (1 mmol) del compuesto del Ejemplo 17A, luego 303 µl (1,74 mmoles) de *N,N*-diisopropiletilamina. La mezcla se agitó 1 h a TA, luego se purificó completamente por HPLC preparativa (Procedimiento 10). La fracción adecuada se liberó de los disolventes en rotavapor y el residuo se secó a AV. Se obtuvieron 244 mg (47 % d. t.) del compuesto del título.

EM-CL [Procedimiento 3]: R_t = 1,22 min; EM [ESI pos]: m/z = 580 $(M+H)^+$

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,88 (s, 3H), 3,77 - 3,87 (dd, 1H), 3,90 - 4,00 (dd, 1H), 4,26 (m., 1H), 4,52 - 4,64 (m [AB], 2H), 6,90 (d, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,53 - 7,60 (m, 1H), 7,60 - 7,67 (m, 3H), 7,68 - 7,80 (m, 4H), 8,64 (s, 1H).

Ejemplo 7

Ácido 2-({[3-(4-clorofenil)-4-ciclopropil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]acetil}amino)-2-[3-(trifluorometil)fenil]propanoico



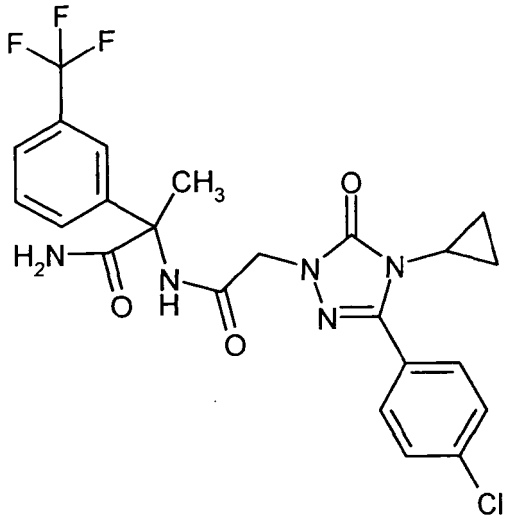
18,2 mg (62 μmoles) de ácido [3-(4-clorofenil)-4-ciclopropil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]acético (para la preparación véase el documento WO 2007/134862, Ejemplo 88A) se disolvieron en 900 μl de DMF y se mezclaron con 8,4 mg (62 μmoles) de HOBt, luego 11,8 mg (62 μmoles) de EDC y se agitaron 20 min a TA. A continuación se añadieron 20 mg (74 μmoles) del compuesto del Ejemplo 26A y 22 μl (124 μmoles) de *N,N*-diisopropiletilamina. La mezcla se agitó más adelante durante 20 min a TA, luego se purificó completamente por HPLC preparativa (Procedimiento 10). Se obtuvieron 12 mg (38 % d. t.) del compuesto del título.

EM-CL [Procedimiento 1]: R_t = 1,92 min; EM [ESI pos]: m/z = 509 $(M+H)^+$

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 0,51 - 0,63 (m, 2H), 0,83 - 0,94 (m, 2H), 1,84 (s, 3H), 3,11 - 3,22 (m, 1H), 4,51 (s, 2H), 7,55 - 7,63 (m, 3H), 7,66 (d, 1H), 7,70 - 7,88 (m, 4H), 8,75 (s, 1H), 13,10 (s a, 1H).

Ejemplo 8

2-({[3-(4-Clorofenil)-4-ciclopropil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]acetil}amino)-2-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida



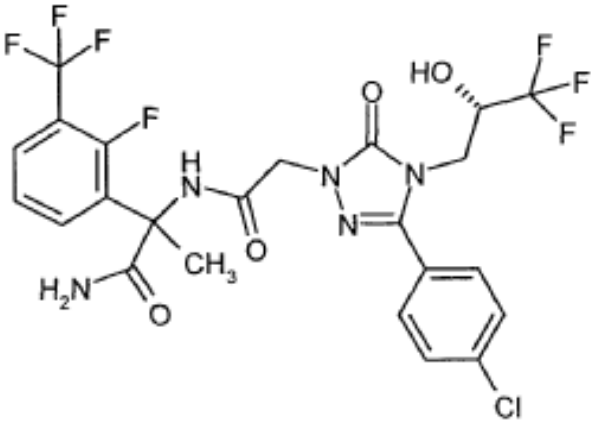
18,0 mg (36 μmoles) del compuesto del Ejemplo 7 se disolvieron en 520 μl de DMF y se mezclaron con 9,6 mg (71 μmoles) de HOBt, luego 14 mg (71 μmoles) de EDC y se agitaron 20 min a TA. A continuación se añadieron 5 ml de amoniaco (35 % en agua). La mezcla se siguió agitando 20 min a TA, luego se purificó completamente por HPLC preparativa (Procedimiento 10). Se obtuvieron 9 mg (50 % d. t.) del compuesto del título.

EM-CL [Procedimiento 6]: R_t = 2,17 min; EM [ESI pos]: m/z = 508 $(M+H)^+$

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 0,49 - 0,65 (m, 2H), 0,84 - 0,93 (m, 2H), 1,87 (s, 3H), 3,17 (dt, 1H), 4,42 - 4,57 (m [AB], 2H), 7,33 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,53 - 7,65 (m, 4H), 7,67 - 7,75 (m, 2H), 7,76 - 7,86 (m, 2H), 8,55 (s, 1H).

Ejemplo 9

2-[({3-(4-Clorofenil)-5-oxo-4-[(2*S*)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il}acetil)amino]-2-[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]propanamida (*mezcla de diaestereómeros*)



100 mg del compuesto del Ejemplo 8A (0,27 mmoles) se dispusieron junto con 109 mg (aproximadamente 0,33 mmoles) del compuesto del Ejemplo 18A, 79 mg (0,41 mmoles) de EDC y 55 mg (0,41 mmoles) de HOBt con 3 ml de DMF, luego se mezclaron con 57 μl (0,33 mmoles) de *N,N*-diisopropiletilamina. La mezcla se agitó 1 h a TA, luego se purificó completamente por HPLC preparativa (Procedimiento 10). Se obtuvieron 90 mg (55 % d. t.) del compuesto del título.

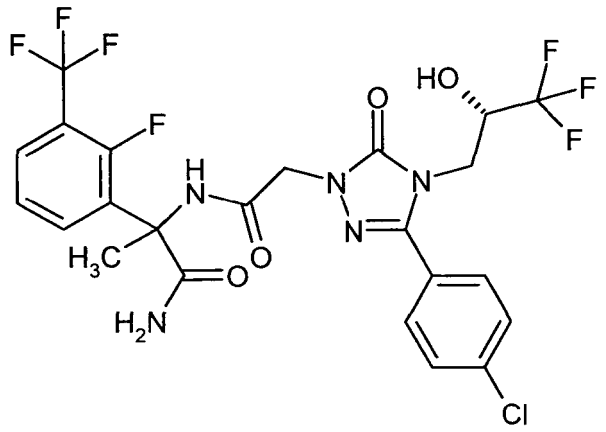
EM-CL [Procedimiento 3]: R_t = 1,21 min; EM [ESI pos]: m/z = 598 $(M+H)^+$

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,90 (s, 3H), 3,74 - 3,86 (m, 1H), 3,88 - 4,00 (m, 1H), 4,25 (s a, 1H), 4,42 - 4,58 (m, 2H), 6,89 (d, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,38 (t, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,59 - 7,65 (m, 2H), 7,69 (t, 1H), 7,73 - 7,79 (m, 2H), 7,85 (t, 1H), 8,54 (d, 1H).

Los diaestereómeros del Ejemplo 9 pudieron separarse por cromatografía preparativa en una fase quiral (Procedimiento 15): véase el Ejemplo 10 y el Ejemplo 11.

Ejemplo 10

2-[({3-(4-Clorofenil)-5-oxo-4-[(2*S*)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il}acetil)amino]-2-[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]propanamida (*diaestereómero I*)



Primer diaestereómero eluido (31 mg) de la separación de 85 mg del compuesto del Ejemplo 9 según el Procedimiento 15.

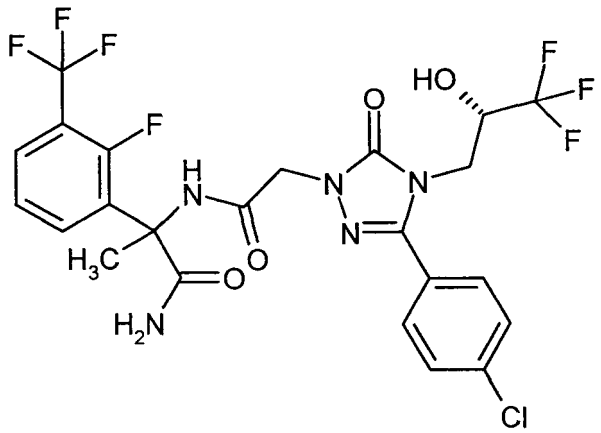
EM-CL [Procedimiento 3]: R_t = 1,21 min; EM [ESI pos]: m/z = 598 $(M+H)^+$

HPLC quiral analítica [Procedimiento 16]: R_t = 3,57 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,90 (s, 3H), 3,74 - 3,86 (m, 1H), 3,89 - 4,00 (m, 1H), 4,24 (s a, 1H), 4,42 - 4,57 (m [AB], 2H), 6,89 (d, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,38 (t, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,59 - 7,65 (m, 2H), 7,69 (t, 1H), 7,72 - 7,79 (m, 2H), 7,83 (t, 1H), 8,55 (s, 1H).

Ejemplo 11

2-[({3-(4-Clorofenil)-5-oxo-4-[(2*S*)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il}acetil)amino]-2-[2-fluor-3-(trifluorometil)fenil]propanamida (*diaestereómero II*)



Último diaestereómero eluido (30 mg) de la separación de 85 mg del compuesto del Ejemplo 9 según el Procedimiento 15.

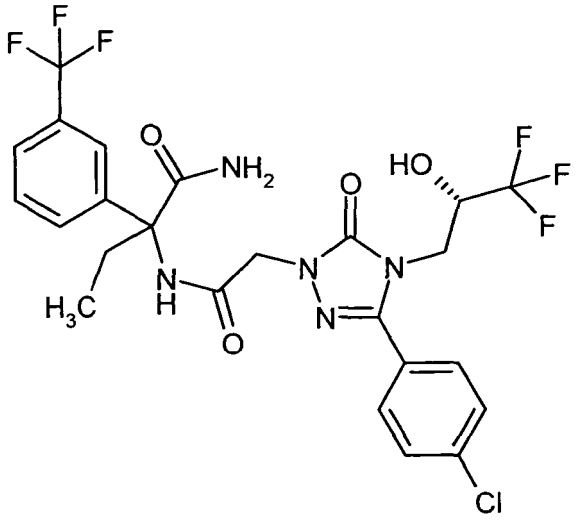
EM-CL [procedimiento 3]: R_t = 1,20 min; EM [ESI pos]: m/z = 598 $(M+H)^+$

HPLC quiral analítica [Procedimiento 16]: R_t = 4,19 min

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,90 (s, 3H), 3,74 - 3,86 (m, 1H), 3,89 - 3,97 (m, 1H), 4,25 (s a, 1H), 4,42 - 4,57 (m [AB], 2H), 6,89 (d, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,38 (t, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,59 - 7,65 (m, 2H), 7,69 (t, 1H), 7,72 - 7,79 (m, 2H), 7,85 (t, 1H), 8,54 (s, 1H).

Ejemplo 12

2-[({3-(4-Clorofenil)-5-oxo-4-[(*2S*)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il}acetil)amino]-2-[3-(trifluorometil)fenil]butanamida (*mezcla de diaestereómeros*)



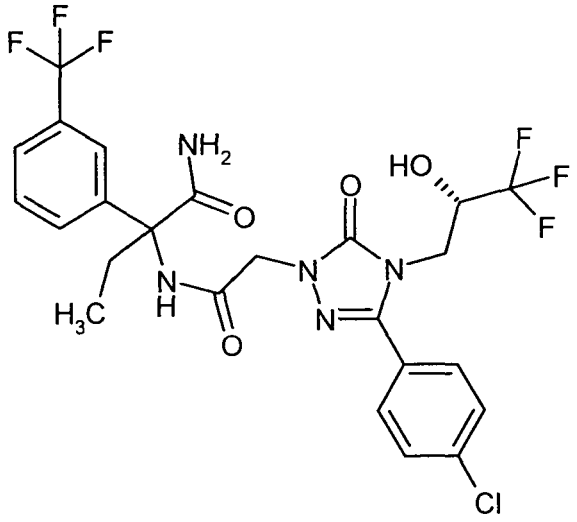
160 mg del compuesto del Ejemplo 8A (0,44 mmoles) se agitaron junto con 126 mg (0,66 mmoles) de EDC y 89 mg (0,66 mmoles) de HOBt en 4 ml de DMF durante 20 min, luego se mezclaron con 136 mg (0,48 mmoles) del compuesto del Ejemplo 19A y 99 µl (0,57 mmoles) de *N,N*-diisopropiletilamina. La mezcla se agitó 2 h a TA, luego se purificó completamente por HPLC preparativa (Procedimiento 10). La fracción adecuada se liberó de los disolventes en rotavapor y el residuo se secó a AV. Se obtuvieron 59 mg (22 % d. t.) del compuesto del título.

EM-CL [Procedimiento 3]: R_t = 1,24 min; EM [ESI pos]: m/z = 594 $(M+H)^+$

Los diaestereómeros del Ejemplo 12 pudieron separarse por cromatografía preparativa en una fase quiral (Procedimiento 17a): véanse el Ejemplo 13 y el Ejemplo 14.

Ejemplo 13

2-[({3-(4-Clorofenil)-5-oxo-4-[(2*S*)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il}acetil)amino]-2-[3-(trifluorometil)fenil]butanamida (*diaestereómero I*)



Primer diaestereómero en eluir (29 mg) de la separación de 59 mg del compuesto del Ejemplo 12 según el Procedimiento 17a.

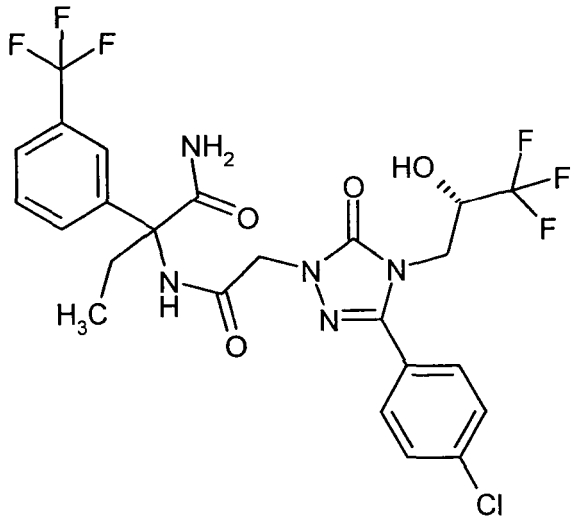
HPLC analítica quiral [Procedimiento 18a]: R_t = 5,2 min

EM-CL [Procedimiento 5]: R_t = 1,09 min; EM [ESI pos]: m/z = 594 $(M+H)^+$

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 0,79 (t, 3H), 2,42 - 2,64 (m, 2H), 3,76 - 3,86 (m, 1H), 3,91 - 3,99 (m, 1H), 4,25 (s a, 1H), 4,55 - 4,66 (m [AB], 2H), 6,89 (d, 1H), 7,40 (d, 2H), 7,52 - 7,58 (m, 1H), 7,58 - 7,65 (m, 3H), 7,71 (d, 1H), 7,73 - 7,80 (m, 3H), 8,43 (s, 1H).

Ejemplo 14

2-[({3-(4-Clorofenil)-5-oxo-4-[(2*S*)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il}acetil)amino]-2-[3-(trifluorometil)fenil]butanamida (*diaestereómero II*)



Último diaestereómero en eluir (26 mg) de la separación de 59 mg del compuesto del Ejemplo 12 según el Procedimiento 17a.

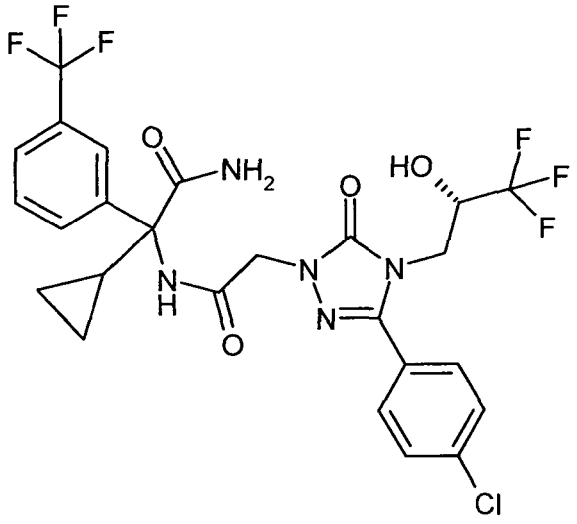
HPLC analítica quiral [Procedimiento 18a]: R_t = 9,1 min

EM-CL [Procedimiento 5]: R_t = 1,09 min; EM [ESI pos]: m/z = 594 $(M+H)^+$

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 0,80 (t, 3H), 2,56 - 2,64 (m, 2H), 3,76 - 3,87 (m, 1H), 3,89 - 4,00 (m, 1H), 4,26 (s a, 1H), 4,61 (s, 2H), 6,89 (d, 1H), 7,40 (d, 2H)5 7,52 - 7,58 (m, 1H), 7,59 - 7,65 (m, 3H), 7,67 - 7,78 (m, 4H), 8,44 (s, 1H).

Ejemplo 15

2-[({3-(4-Clorofenil)-5-oxo-4-[(2*S*)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il}acetil)amino]-2-ciclopropil-2-[3-(trifluorometil)fenil]acetamida (*mezcla de diaestereómeros*)



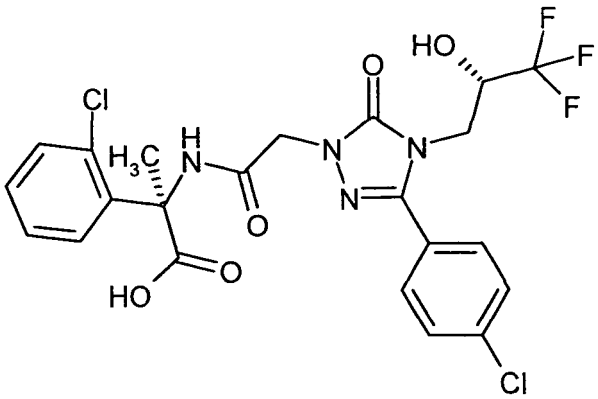
27 mg del compuesto del Ejemplo 8A (74 μmoles) se dispusieron junto con 24 mg (81 μmoles) del compuesto del Ejemplo 20A, 20 mg (0,10 mmoles) de EDC y 14 mg (0,10 mmoles) de HOBt con 550 μl de DMF, luego se mezclaron con 26 μl (0,15 mmoles) de *N,N*-diisopropiletilamina. La mezcla se agitó 2 h a TA, luego se purificó completamente por HPLC preparativa (Procedimiento 10). Se obtuvieron 24 mg (25 % d. t.) del compuesto del título.

EM-CL [Procedimiento 3]: R_t = 1,26 min; EM [ESI pos]: m/z = 606 $(M+H)^+$

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 0,30 - 0,44 (m, 2H), 0,45 - 0,62 (m, 2H), 1,80 - 1,88 (m, 1H), 3,77 - 3,85 (dd, 1H), 3,91 - 3,98 (dd, 1H), 4,25 (m., 1H), 4,53 - 4,61 (m [AB], 2H), 6,89 (2d, 1H), 7,16 (s a, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,49 - 7,56 (m, 1H), 7,57 - 7,66 (m, 3H), 7,70 - 7,80 (m, 3H), 7,87 (s a, 1H), 8,32 (s, 1H).

Ejemplo 16

Ácido (2*R*)-2-(2-clorofenil)-2-[({3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-[(2*S*)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il}acetil)amino]propanoico



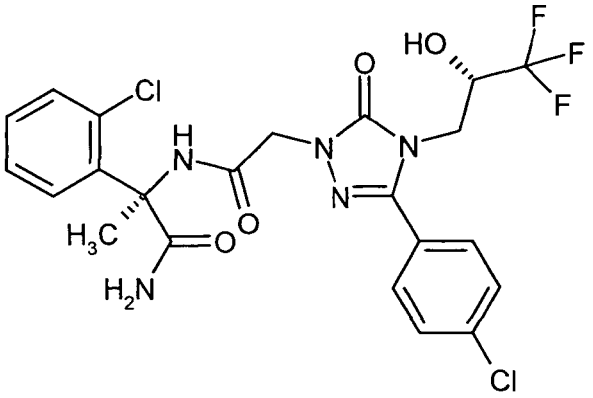
134 mg del compuesto del Ejemplo 8A (0,37 mmoles) se dispusieron con 52 mg (0,37 mmoles) de HOBt en 5 ml de DMF a TA. Se añadieron 70 mg (0,37 mmoles) de EDC y la mezcla se agitó 20 min a TA. La solución formada se añadió gota a gota a una suspensión de 95 mg (0,40 mmoles) de clorhidrato de ácido (2*R*)-2-amino-2-(2-clorofenil)propiónico (empresa Netchem, New Brunswick NJ 08901, EE.UU., nº de artículo: 506093-HCl) y 159 μl (0,91 mmoles) de *N,N*-diisopropiletilamina en 3 ml de DMF y la mezcla resultante se agitó 4 h a TA. Después de la adición de 2 ml de ácido clorhídrico 1 N, la mezcla de reacción completa se separó por HPLC preparativa (Procedimiento 10). Se obtuvieron 63 mg (31 % d. t.) del compuesto del título.

EM-CL [Procedimiento 3]: R_t = 1,12 min; EM [ESI pos]: m/z = 547 $(M+H)^+$

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-de): δ [ppm] = 1,96 (s, 3H), 3,71 - 3,86 (m, 1H), 3,87 - 3,99 (m, 1H), 4,26 (s a, 1H), 4,36 - 4,59 (m [AB], 2H), 6,91 (d, 1H), 7,22 - 7,39 (m, 3H), 7,55 - 7,66 (m, 3H), 7,69 - 7,82 (m, 2H), 8,45 (s, 1H), 13,53 (s a, 1H).

Ejemplo 17

(2*R*)-2-(2-Clorofenil)-2-[({3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-[(2*S*)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il}acetil)amino]propanamida



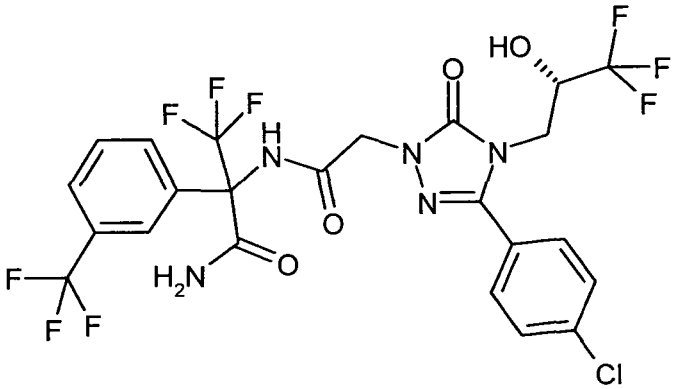
64 mg del compuesto del Ejemplo 8A (0,17 mmoles) se dispusieron junto con 45 mg (0,19 mmoles) del compuesto del Ejemplo 22A, 47 mg (0,24 mmoles) de EDC y 33 mg (0,24 mmoles) de HOBt con 2 ml de DMF, luego se mezclaron con 36 μl (0,21 mmoles) de *N,N*-diisopropiletilamina. La mezcla se agitó 1 h a TA, luego se separó completamente por HPLC preparativa (Procedimiento 10). Se obtuvieron 46 mg (48 % d. t.) del compuesto del título.

EM-CL [Procedimiento 4]: R_t = 0,96 min; EM [ESI pos]: m/z = 546 $(M+H)^+$

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,91 (s, 3H), 3,73 - 4,00 (m, 2H), 4,26 (s a, 1H), 4,35 - 4,55 (m [AB], 2H), 6,80 (s, 1H), 6,91 (d, 1H), 7,24 - 7,36 (m, 3H), 7,40 (s, 1H)5 7,56 - 7,70 (m, 3H), 7,72 - 7,83 (m, 2H), 8,37 (s, 1H).

Ejemplo 18

2-[({3-(4-Clorofenil)-5-oxo-4-[(2*S*)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il}acetil)amino]-3,3,3-trifluoro-2-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida (*mezcla de diaestereómeros*)



100 mg del compuesto del Ejemplo 30A (0,21 mmoles) se disolvieron en 1,5 ml de diclorometano y se mezclaron con 33,4 mg (0,25 mmoles) de reactivo de Ghosez (1-cloro-N,N,2-trimetilprop-1-en-1-amina). Esta solución se agitó 10 min a TA, luego se mezcló con una solución de 65,6 mg (0,23 mmoles) del compuesto del Ejemplo 29A y 27 μl (0,33 mmoles) de piridina en 1,5 ml de diclorometano. La mezcla se agitó 2 h a TA. Se añadieron otros 72 mg (0,25 mmoles) del compuesto del Ejemplo 29A. La mezcla se agitó durante la noche, luego se liberó de los componentes volátiles en rotavapor. Para la escisión del grupo protector de *terc*-butil-dimetilsililo, el residuo se recogió en 5 ml de THF y se mezcló con 0,5 ml de agua, luego se mezcló con 1 ml de una solución de fluoruro de tetra-n-butilamonio 1 M en THF. La solución obtenida se agitó 75 min a TA. El THF se eliminó en rotavapor y el residuo se separó por HPLC preparativa (Procedimiento 10). Se obtuvieron 71 mg (53 % d. t.) del compuesto del título.

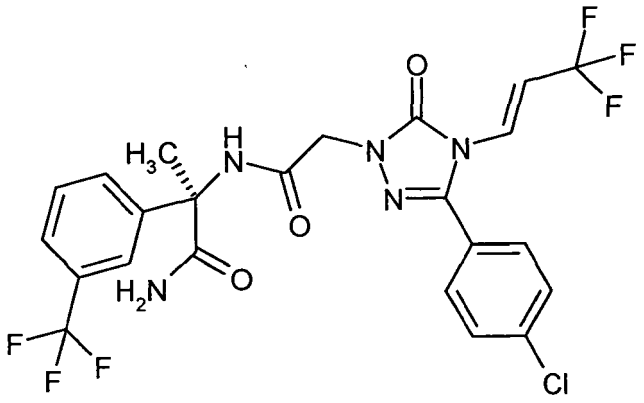
EM-CL [Procedimiento 5]: R_t = 1,12 min; EM [ESI pos]: m/z = 634 $(M+H)^+$

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 3,76 - 3,88 (m, 1H), 3,91 - 4,01 (m, 1H), 4,25 (m, 1H), 4,72 - 4,87 (m, 2H), 6,92 (d, 1H), 7,60 - 7,82 (m, 8H), 7,91 (d, 1H), 8,00 (s, 1H), 9,43 (s, 1H).

Una HPLC analítica en una fase quiral (Procedimiento 18a) muestra el 66 % de e.d. (primer diaestereómero eluido, R_t = 10 min, 83 %; último diaestereómero eluido, R_t = 16 min, 17 %).

Ejemplo 19

(2*R*)-2-[({3-(4-Clorofenil)-5-oxo-4-[(*1E*)-3,3,3-trifluoroprop-1-en-1-il]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il}acetil)amino]-2-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida



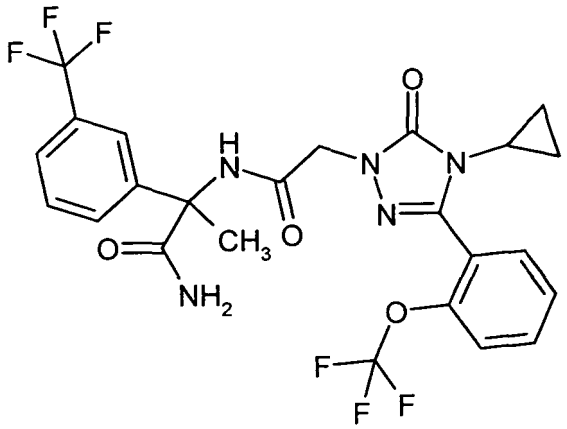
35 mg del compuesto del Ejemplo 11A (0,10 mmoles) se dispusieron junto con 32,5 mg (0,12 mmoles) del compuesto del Ejemplo 16A, 23 mg (0,12 mmoles) de EDC y 17 mg (0,12 mmoles) de HOBt con 1,1 ml de DMF, luego se mezclaron con 26 μl (0,15 mmoles) de *N,N*-diisopropiletilamina. La mezcla se agitó 30 min a TA, luego se mezcló con 1 ml de ácido clorhídrico 1 N y se separó completamente por HPLC preparativa (Procedimiento 10). La fracción adecuada se liberó de los disolventes en rotavapor y el residuo se secó a AV. Se obtuvieron 55 mg (97 % d. t.) del compuesto del título.

EM-CL [Procedimiento 4]: R_t = 1,15 min; EM [ESI pos]: m/z = 562 $(M+H)^+$

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,88 (s, 3H), 4,58 - 4,71 (m [AB], 2H), 6,84 (dq, 1H), 7,16 (dq, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,53 - 7,61 (m, 1H), 7,60 - 7,70 (m, 5H), 7,71 - 7,78 (m, 2H)3 8,68 (s, 1H).

Ejemplo 20

2-[({4-Ciclopropil-5-oxo-3-[2-(trifluorometoxi)fenil]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il}acetil)amino]-2-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida (*mezcla de enantiómeros*)



145 mg (0,40 mmoles) del compuesto del Ejemplo 34A se disolvieron en 2 ml de DMF, se mezclaron con 115 mg (0,60 mmoles) de EDC, así como 81 mg (0,60 mmoles) de HOBt y se agitaron 10 minutos a temperatura ambiente. A continuación se añadieron 102 mg (0,44 mmoles) del compuesto del Ejemplo 12A y la mezcla se dejó con agitación

12 h a temperatura ambiente. La mezcla bruta se purificó directamente por HPLC preparativa [Procedimiento 19]. Así se obtuvieron 136 mg (58 % d. t.) del compuesto objetivo.

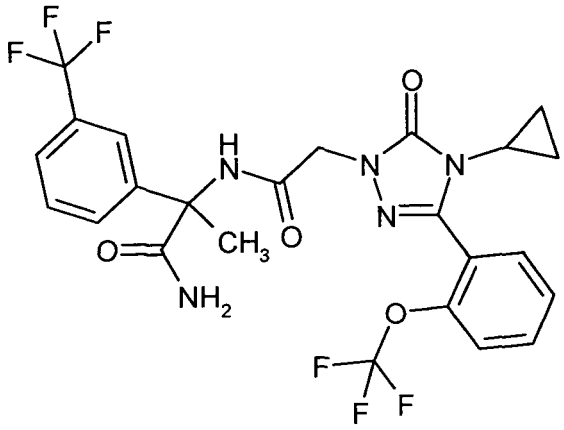
EM-CL [Procedimiento 1] R_t = 1,86 min; EM [ESI pos]: m/z = 558 $(M+H)^+$

RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 0,61 - 0,68 (m, 2H), 0,80 - 0,87 (m, 2H), 2,01 (s, 3H), 2,97 (spt, 1H), 4,48 y 4,55 (2d, 2H), 5,42 (s a, 1H), 5,70 (s a, 1H), 7,39 - 7,53 (m, 3H), 7,54 - 7,70 (m, 5H)5 7,80 (s, 1H).

Los enantiómeros del Ejemplo 20 pudieron separarse por cromatografía preparativa en una fase quiral (Procedimiento 11): véanse el Ejemplo 21 y el Ejemplo 22

Ejemplo 21

2-[({4-Ciclopropil-5-oxo-3-[2-(trifluorometoxi)fenil]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il}acetil)amino]-2-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida (*enantiómero I*)

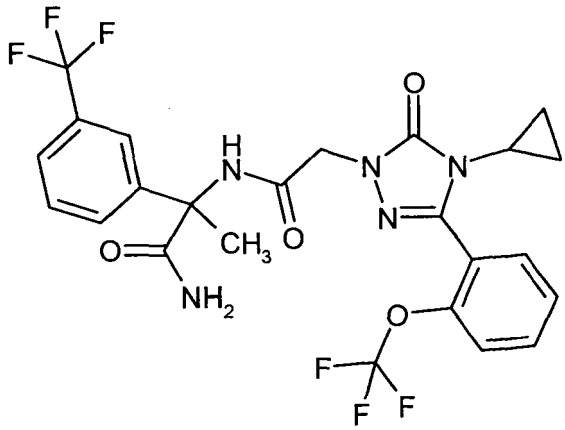


Primer enantiómero en eluir (36 mg) de la separación de 119 mg del compuesto del Ejemplo 20 según el Procedimiento 11.

HPLC quiral analítica [Procedimiento 12]: R_t = 4,23 min

Ejemplo 22

2-[({4-Ciclopropil-5-oxo-3-[2-(trifluorometoxi)fenil]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il}acetil)amino]-2-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida (*enantiómero II*)

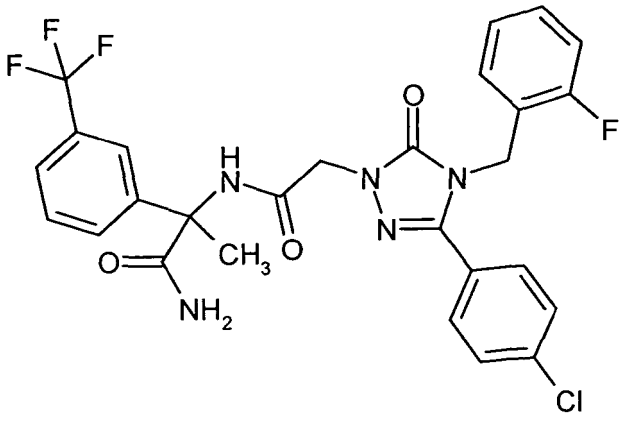


Último enantiómero en eluir (41 mg) de la separación de 119 mg del compuesto del Ejemplo 20 según el Procedimiento 11.

HPLC quiral analítica [Procedimiento 12]: R_t = 5,04 min

Ejemplo 23

2-({[3-(4-Clorofenil)-4-(2-fluorobencil)-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]acetil}amino)-2-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida (*mezcla de enantiómeros*)



109 mg (0,28 mmoles) de ácido [3-(4-clorofenil)-4-(2-fluorobencil)-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]-acético (para la preparación véase el documento WO 2007/134862, Ejemplo 156A) se disolvieron en 2 ml de DMF, se mezclaron con 79 mg (0,41 mmoles) de EDC, así como 56 mg (0,41 mmoles) de HOBt y se agitaron 10 minutos a temperatura ambiente. A continuación se añadieron 70 mg (0,30 mmoles) del compuesto del Ejemplo 12A y la mezcla se dejó con agitación 20 h a temperatura ambiente. La mezcla bruta se purificó directamente por HPLC preparativa [Procedimiento 19]. Así se obtuvieron 109 mg (69 % d. t.) del compuesto objetivo.

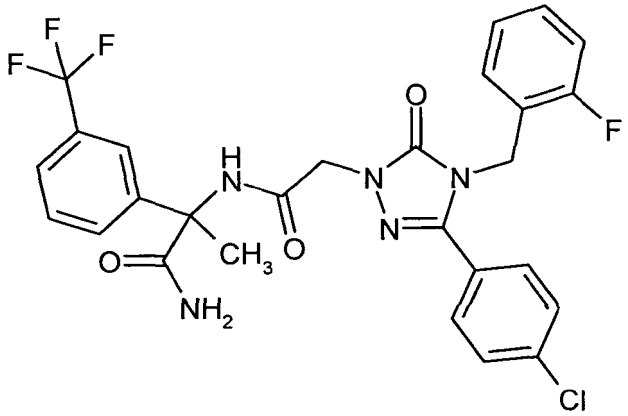
EM-CL [Procedimiento 1] R_t = 2,10 min; EM [ESI pos]: m/z = 576 $(M+H)^+$

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 2,05 (s, 2H), 4,54 (d, 1H), 4,61 (d, 1H), 5,03 (s, 2H), 5,41 (s a, 1H), 5,55 (s a, 1H), 7,03 (t, 1H), 7,09 (t, 1H), 7,14 - 7,21 (m, 1H), 7,23 - 7,31 (m, 1H), 7,36 - 7,45 (m, 4H), 7,46 - 7,53 (m, 1H), 7,54 - 7,66 (m, 2H), 7,69 (s, 1H), 7,97 (s, 1H).

Los enantiómeros del Ejemplo 23 pudieron separarse por cromatografía preparativa en una fase quiral (Procedimiento 17a): véanse el Ejemplo 24 y el Ejemplo 25.

Ejemplo 24

2-({[3-(4-Clorofenil)-4-(2-fluorobencil)-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]acetil}amino)-2-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida (*enantiómero I*)

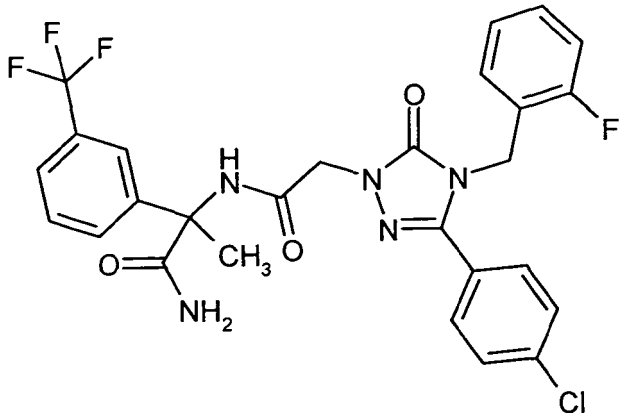


Primer enantiómero en eluir (11 mg) de la separación de 108 mg del compuesto del Ejemplo 23 según el Procedimiento 17a.

HPLC quiral analítica [Procedimiento 18a]: R_t = 2,12 min

Ejemplo 25

2-({[3-(4-Clorofenil)-4-(2-fluorobencil)-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]acetil}amino)-2-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida (*enantiómero II*)



Último enantiómero en eluir (31 mg) de la separación de 108 mg del compuesto del Ejemplo 23 según el Procedimiento 17a.

HPLC quiral analítica [Procedimiento 18a]: R_t = 2,48 min

B. Evaluación de la eficacia farmacológica

La acción farmacológica de los compuestos según la invención puede mostrarse en los siguientes ensayos:

Abreviaturas:

EDTA	ácido etilendiaminotetraacético
DMEM	medio Eagle modificado por Dulbecco
SBF	suero bovino fetal
HEPES	ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazinetanosulfónico
SmGM	medio de crecimiento de células del músculo liso (“Smooth Muscle Cell Growth Media”)
Tris-HCl	clorhidrato de 2-amino-2-(hidroximetil)-1,3-propanodiol
UtSMC	células del músculo liso uterino (“Uterine Smooth Muscle Cells”)

B-1. Prueba *in vitro* celular para la determinación de la actividad del receptor de la vasopresina

La identificación de agonistas y antagonistas de los receptores V1a y V2 de la vasopresina de ser humano y rata, así como la cuantificación de la eficacia de las sustancias aquí descritas, se realizó con ayuda de líneas celulares recombinantes. Estas células se derivan originariamente de una célula epitelial ovárica de hámster (ovario de hámster chino, de “Chinese Hamster Ovary”, CHO K1, ATCC: Colección americana de cultivos tipo, Manassas, VA 20108, EE.UU.) Las líneas celulares de prueba expresan constitutivamente una forma modificada de la fotoproteína sensible al calcio aecuorina que después de la reconstitución con el cofactor coelenterazina emite luz con aumentos de la concentración de calcio libre (Rizzuto R., Simpson A.W., Brini M., Pozzan T.; Nature 358 (1992) 325-327). Adicionalmente, las células se transfectan establemente con los receptores V1a o V2 de ser humano o de rata. En el caso de los receptores V2 que van a acoplarse a Gs, las células se transfectan establemente con otro gen que codifica la proteína $G_{\alpha 16}$ promiscua (Amatruda T.T., Steele D.A., Slepak V.Z., Simon M.I., Proc. Na. Acad. Sci. USA 88 (1991), 5587-5591), bien independientemente o bien como gen de fusión. Las células de prueba de los receptores de la vasopresina resultantes reaccionan a la estimulación de los receptores de la vasopresina recombinantemente expresados con una liberación intracelular de iones calcio que puede cuantificarse por la luminiscencia de aecuorina resultante con un luminómetro adecuado (Milligan G., Marshall F., Rees S., Trends in Pharmaco. Sci. 17 (1996) 235-237).

Desarrollo de la prueba: Las células se sembraron el día antes de la prueba en medio de cultivo (DMEM, 10 % de SBF, glutamina 2 mM, HEPES 10 mM) en placas de microtitulación de 384 pocillos y se mantuvieron en una estufa de incubación de células (96 % humedad del aire, 5 % v/v de dióxido de carbono, 37 ºC). El día de la prueba, el medio de cultivo se cambió por una solución de Tyrode (cloruro sódico 140 mM, cloruro de potasio 5 mM, cloruro de magnesio 1 mM, cloruro de calcio 2 mM, glucosa 20 mM, HEPES 20 mM) que adicionalmente contenía el cofactor

coelenterazina (50 μM) y la placa de microtitulación se incubó a continuación durante otras 3-4 horas. Las sustancias de prueba se dispusieron en distintos concentraciones durante 10 a 20 minutos en los pocillos de la placa de microtitulación antes de que se añadiera el agonista [Arg8]-vasopresina y la señal de luz resultante se mide inmediatamente en el luminómetro. El cálculo de los valores de CI_{50} se realiza con ayuda del programa informático GraphPad PRISM (versión 3.02).

En la siguiente tabla se indican valores de CI_{50} representativos para los compuestos según la invención en la línea celular transfectada con el receptor V1a o V2 humano:

Tabla 1:

Ejemplo nº	CI_{50} de hV1a [μM]	CI_{50} de hV2 [μM]
1	0,118	0,012
3	0,106	0,028
4	0,0022	0,0037
14	0,006	0,0064
17	0,012	0,22
19	0,013	0,014
25	0,006	0,016

B-2. Prueba *in vitro* celular para la detección de la acción de antagonistas de los receptores V1a de la vasopresina sobre la regulación de genes pro-fibróticos

La línea celular H9C2 descrita como de tipo cardiomiocito (Colección americana de cultivos tipo, nº de ATCC CRL-1446) que se aisló de tejido cardíaco de rata expresa endógenamente el receptor V1a de la vasopresina AVPR1A en un alto número de copias, mientras que no era detectable la expresión de AVPR2. Para las pruebas celulares para la inhibición de la regulación de la expresión génica dependiente del receptor AVPR1A se procede del siguiente modo:

se siembran células H9C2 en 1,0 ml de medio Opti-MEM (Invitrogen Corp. Carlsbad CA, EE.UU., nº de cat. 11058-021) con 2 % de SBF y 1 % de solución de penicilina/estreptomicina (nº de cat. de Invitrogen 10378-016) con una densidad celular de 100000 células/pocillo en placas de microtitulación de 12 pocillos para el cultivo celular y se mantienen en una estufa de incubación de células (96 % humedad del aire, 5 % v/v de dióxido de carbono, 37 ºC). Después de 24 horas, en cada tres pocillos (triplicado) se añadieron solución de vehículo (control negativo), solución de vasopresina [Arg8]-acetato de vasopresina (nº de cat. de Sigma V9879) o sustancias de prueba (disueltas en vehículo de agua con 20 % de volumen de etanol) y solución de vasopresina. En el cultivo celular está la concentración de vasopresina final 0,05 μM. La solución de la sustancias de prueba se añade a un pequeño volumen para el cultivo celular de manera que no se supere una concentración final del 0,1 % de etanol en la prueba celular. Después de un tiempo de incubación de 6 horas, el sobrenadante del cultivo se filtra con succión, las células adherentes se lisan en 250 μl de tampón RLT (Qiagen, Ratingen, nº de cat. 79216) y el ARN se aísla de este lisado con el kit RNeasy (Qiagen, nº de cat. 74104). A continuación se realiza la digestión con ADNsa (nº de cat. de Invitrogen 18068-015), la síntesis de ADNc (sistema de transcripción inversa Promaga ImProm-II nº de cat. A3800) y la RT-PCR con pPCR MasterMix RT-QP2X-03-075 de Eurogentec, Seraing, Bélgica. Todos los procedimientos se realizan según los protocolos de trabajo del fabricante de los reactivos de prueba. Los conjuntos de cebadores para la RT-PCR se eligen mediante las secuencias génicas de ARNm (NCBI Genbank Entrez Nucleotide Data Base) con ayuda del programa Primer3Plus con sondas marcadas con 6-FAM - TAMRA. La RT-PCR para determinar la expresión de ARNm relativa en las células de los distintos lotes de prueba se realiza con el detector de secuencias ABI Prism 7700 de Applied Biosystems en la forma de placas de microtitulación de 96 pocillos o 384 pocillos según las instrucciones del aparato. La expresión génica relativa se representa mediante el valor delta-delta Ct [Applied Biosystems, boletín de usuario nº 2 ABI Prism 7700 SDS, 11 de diciembre de 1997 (actualizado 10/2001)] con referencia a la intensidad de expresión del gen de la proteína ribosómica L-32 (nº de acceso de Genbank nº. NMR_013226) y el valor de Ct umbral Ct = 35.

B-3. Prueba *in vivo* para la detección de la acción cardiovascular: medición de la tensión arterial en ratas anestesiadas (modelo de "exposición" (challenge) a vasopresina)

En ratas Sprague-Dawley macho (250-350 g de peso corporal) con anestesia por inyección de ketamina/xilazina/pentobarbital se introducen tubos de polietileno (PE-50; Intramedic®) que se han llenado previamente con solución isotónica de cloruro sódico que contiene heparina (500 U.I./ml) en la vena yugular y la vena femoral y a continuación se ligan. Mediante un acceso venoso, con ayuda de una jeringuilla se inyecta arginina-

vasopresina; las sustancias de prueba se administran por el segundo acceso venoso. Para la determinación de la tensión arterial sistólica, un catéter de presión se liga (Millar SPR-320 2F) en la arteria carótida. El catéter arterial se conecta a un transductor de presión que alimenta sus señales a un ordenador de medición equipado con un software de registro adecuado. En un experimento típico, a los animales experimentales se les administran 3-4 inyecciones en bolo sucesivas a intervalos de 10-15 min con una cantidad de arginina-vasopresina definida (30 ng/kg) en solución isotónica de cloruro sódico y, después de que la tensión arterial haya alcanzado de nuevo los valores iniciales, la sustancia que va a probarse se administra como bolo con posterior infusión continua en un disolvente adecuado. Después de esto se administra de nuevo a intervalos definidos (10-15 min) la misma cantidad de vasopresina que al principio. Mediante los valores de la tensión arterial se determina en qué medida contrarresta la sustancia de prueba la acción hipertensora de la vasopresina. Los animales de control sólo reciben disolvente en lugar de la sustancia de prueba.

Los compuestos según la invención producen después de la administración intravenosa en comparación con los controles de disolvente una inhibición del aumento de la tensión arterial provocado por la arginina-vasopresina.

B-4. <u>Prueba *in vivo* para la detección de la acción cardiovascular: investigaciones de diuresis en ratas conscientes en jaulas de metabolismo</u>

Se mantienen ratas Wistar (220-400 g de peso corporal) con acceso libre a pienso (altromina) y agua potable. Durante el experimento, los animales se mantienen durante 4 a 8 horas separados en jaulas de metabolismo adecuadas para las ratas de esta clase de peso (Tecniplast Deutschland GmbH, D-82383 Hohenpeißenberg) con acceso libre a agua potable. Al empezar el experimento, a los animales se les administra en el estómago la sustancia que va a probarse en un volumen de 1 a 3 ml/kg de peso corporal de un disolvente adecuado mediante una sonda nasogástrica. Los animales que sirven de control sólo reciben disolvente. Los controles y las pruebas de las sustancias se realizan en paralelo el mismo día. Los grupos de control y los grupos de dosis de sustancia están constituidos respectivamente por 4 a 8 animales. Durante el experimento, la orina excretada por los animales se recoge continuamente en un recipiente colector en el fondo de la jaula. Para cada animal se determina por separado el volumen de orina por unidad de tiempo y la concentración de iones sodio o potasio excretados en la orina se mide mediante procedimientos habituales de fotometría de llama. Para obtener una cantidad de orina suficiente, a los animales se les introduce al inicio del experimento por sonda nasogástrica una cantidad definida de agua (normalmente 10 ml por kilogramo de peso corporal). El peso corporal de los animales separados se determina antes del inicio del experimento y después del fin del experimento.

Los compuestos según la invención producen después de la administración por vía oral un aumento de la secreción de orina en comparación con los animales de control que se basa esencialmente en un aumento de la secreción de agua (acuaresis).

B-5. <u>Prueba *in vivo* para la detección de la acción cardiovascular: investigaciones hemodinámicas en perros anestesiados</u>

Perros macho o hembra cruzados (perros cruzados (mongrels), Marshall BioResources, EE.UU.) con un peso entre 20 y 30 kilogramos se anestesian con pentobarbital (30 mg/kg, iv, Narcoren®, Merial, Alemania) para las intervenciones quirúrgicas y las citas de investigación hemodinámica y funcional, respectivamente. A este respecto, el cloruro de alcuronio (Alloferin®, ICN Pharmaceuticals, Alemania, 3 mg/animal iv) sirve adicionalmente de relajante muscular. Los perros se entuban y se les ventila con una mezcla de oxígeno-aire ambiente (40/60 %) (aproximadamente 5-6 l/min). La ventilación se realiza con un aparato de ventilación de la empresa Draeger (Sulla 808) y se controla con un analizador de dióxido de carbono (empresa Engström).

La anestesia se mantiene mediante una infusión continua de pentobarbital (50 μg/kg/min); como analgésico sirve fentanilo (10 μg/kg/h).Una alternativa al pentobarbital consiste en el uso de isoflurano (1-2 % en volumen).

En intervenciones preparatorias, los perros se dotan de un marcapasos.

- En el momento 21 días antes de la primera prueba de medicamentos =(inicio del experimento) se implanta un marcapasos de la empresa Biotronik (Logos®) en una bolsa de piel subcutánea y se pone en contacto con el corazón mediante un electrodo del marcapasos que se avanza por la vena yugular externa con iluminación hasta el ventrículo derecho.

- En el mismo momento de la implantación del marcapasos, mediante avance retrógrado se realiza una lesión definida de la válvula mitral con control ecocardiográfico e iluminación mediante unas pinzas de biopsia 7F (empresa Cordis) mediante una vaina de acceso (Avanti+®; empresa Cordis) en la arteria femoral y después del paso atraumático de la válvula aórtica. A continuación se retiran todos los accesos y el perro se despierta espontáneamente de la anestesia.

- Después de otros 7 días (=14 días antes de la primera prueba de los medicamentos) se activa el marcapasos anteriormente mencionado y el corazón se estimula con una frecuencia de 220 latidos por minuto.

Los experimentos verdaderos para la prueba de los medicamentos se realizan 14 y 28 días después del inicio de la estimulación del marcapasos según la siguiente instrumentación:

- Sonda vesical para la evacuación de la vejiga o para la medición del flujo de orina
- Derivaciones de ECG en las extremidades (para la medición del ECG)
- Introducción de un tubo Fluidmedic-PE-300 lleno de NaCl en la arteria femoral. Éste está unido a un sensor de presión (Braun Melsungen, Melsungen, Alemania) para la medición de la tensión arterial sistémica.
- Introducción de un catéter Millar Tip (tipo 350 PC, Millar Instruments, Houston, EE.UU.) por la aurícula izquierda o por una vaina de acceso unida a la arteria carótida para la medición de la hemodinámica cardíaca
- Introducción de un catéter Swan-Ganz (CCOmbo 7,5F, Edwards, Irvine, EE.UU.) por la vena yugular en la arteria pulmonar para la medición del gasto cardíaco, saturación de oxígeno, presiones arteriales pulmonares y presión venosa central.
- Colocación de Braunüle en la vena cefálica para la infusión de pentobarbital, la sustitución de líquido y para la extracción de sangre (determinación de los niveles de sustancia en plasma u otros valores clínicos de la sangre)
- Colocación de Braunüle en la vena safena para la infusión de fentanilo y para la administración de sustancias
- Infusión de vasopresina (empresa Sigma) en dosificación creciente hasta una dosis de 4 mU/kg/min. Con esta dosificación se realiza luego la prueba de las sustancias farmacológicas.

Las señales primarias se amplifican eventualmente (amplificador Gould, Gould Instrument Systems, Valley View, EE.UU.) o monitor de vigilancia Edwards (Edwards, Irvine, EE.UU.) y a continuación se alimentan al sistema Ponemah (DataSciences Inc, Mineápolis, EE.UU.) para la evaluación. Las señales se registran continuamente durante todo el periodo experimental, se procesan digitalmente por este software y se promedian durante 30 s.

C. Ejemplos de realización de composiciones farmacéuticas

Los compuestos según la invención pueden convertirse de la siguiente manera en preparaciones farmacéuticas:

Comprimido:

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) (empresa BASF, Ludwigshafen, Alemania) y 2 mg de estearato de magnesio.

Peso del comprimido 212 mg. Diámetro 8 mm, radio de curvatura 12 mm.

Preparación:

La mezcla del compuesto según la invención, lactosa y almidón se granula con una solución al 5 % (peso/peso) de PVP en agua. El gránulo se mezcla después del secado con el estearato de magnesio 5 minutos. Esta mezcla se comprime con una prensa de comprimidos habitual (forma de los comprimidos, véase anteriormente). Como valor de consigna para la compresión se usa una fuerza de compresión de 15 kN.

Suspensión para administración por vía oral:

Composición:

1000 mg del compuesto según la invención, 1000 mg de etanol (96 %), 400 mg de Rhodigel® (goma xantana de la empresa FMC, Pensilvania, EE.UU.) y 99 g de agua.

Una monodosis de 100 mg del compuesto según la invención se corresponde con 10 ml de suspensión oral.

Preparación:

El Rhodigel se suspende en etanol, el compuesto según la invención se añade a la suspensión. Con agitación se realiza la adición del agua. Se agita aproximadamente 6 h hasta terminar el hinchamiento del Rhodigel.

Solución para administración 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 se corresponde con 20 g de solución oral.

Preparación:

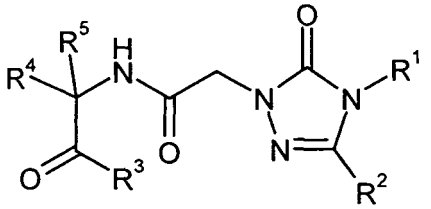
El compuesto según la invención se suspende en la mezcla de polietilenglicol y polisorbato con agitación. El proceso de agitación continúa hasta la completa disolución del compuesto según la invención.

Solución i.v.:

El compuesto según la invención se disuelve en una concentración inferior a la solubilidad de saturación en un disolvente fisiológicamente compatible (por ejemplo, sal común isotónica, solución de glucosa al 5 % y/o solución de PEG 400 al 30 %). La solución se esteriliza por filtración y se envasa en recipientes para inyección estériles y sin pirógenos.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (I)



(I),

en la que

R^1 representa alquilo (C_1-C_6), alquenilo (C_2-C_6), alquinilo (C_2-C_6) o cicloalquilo (C_3-C_7),
en el que alquilo (C_1-C_6), alquenilo (C_2-C_6) y alquinilo (C_2-C_6) pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo de halógeno, ciano, oxo, hidroxi, trifluorometilo, cicloalquilo (C_3-C_7), alcoxi (C_1-C_6), trifluorometoxi y fenilo,

en el que cicloalquilo (C_3-C_7) puede estar sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo de alquilo (C_1-C_4), oxo, hidroxi, alcoxi (C_1-C_4) y amino,
y
en el que alcoxi (C_1-C_6) puede estar sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo de amino, hidroxi, alcoxi (C_1-C_4), hidroxicarbonilo y alcoxicarbonilo (C_1-C_4)
y
en el que fenilo puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo de halógeno, ciano, nitro, alquilo (C_1-C_4), trifluorometilo, hidroxi, hidroximetilo, alcoxi (C_1-C_4), trifluorometoxi, alcoxi (C_1-C_4)-metilo, hidroxicarbonilo y alcoxicarbonilo (C_1-C_4),

y
en el que cicloalquilo (C_3-C_7) puede estar sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo de flúor, alquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4), hidroxi, amino y oxo,
R^2 representa fenilo, naftilo, tienilo, benzotienilo, furilo o benzofurilo,
en el que fenilo, naftilo, tienilo, benzotienilo, furilo y benzofurilo pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo de halógeno, ciano, nitro, alquilo (C_1-C_4), trifluorometilo, hidroxi, alcoxi (C_1-C_4), trifluorometoxi y fenilo,

en el que fenilo puede estar sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo de halógeno, ciano, nitro, alquilo (C_1-C_4), trifluorometilo, hidroxi, alcoxi (C_1-C_4), trifluorometoxi, hidroxi-alquilo (C_1-C_4) y alquiltio (C_1-C_4),

R^3 representa hidroxi o $-NR^6R^7$,
en la que

R^6 representa hidrógeno o alquilo (C_1-C_4),
R^7 representa hidrógeno, alquilo (C_1-C_4) o cicloalquilo (C_3-C_7),

R^4 representa fenilo,

en el que fenilo puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo de halógeno, ciano, nitro, alquilo (C_1-C_4), difluorometilo, trifluorometilo, hidroxi, alcoxi (C_1-C_4), difluorometoxi, trifluorometoxi y fenilo,

en el que fenilo puede estar sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo de halógeno, ciano, nitro, alquilo (C_1-C_4), trifluorometilo, hidroxi, alcoxi (C_1-C_4), trifluorometoxi, hidroxi-alquilo (C_1-C_4) y alquiltio (C_1-C_4),

R^5 representa trifluorometilo, alquilo (C_1-C_4) o cicloalquilo (C_3-C_7),

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

2. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 en la que

R^1 representa alquilo (C_1-C_6), alquenilo (C_2-C_6) o cicloalquilo (C_3-C_6),

en el que alquilo (C_1-C_6) y alquenilo (C_2-C_6) pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo de flúor, cloro, ciano, oxo, hidroxi, trifluorometilo, ciclopropilo, ciclobutilo, metoxi, etoxi, trifluorometoxi y fenilo,

en el que fenilo puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo de flúor, cloro, ciano, metilo, etilo, trifluorometilo, hidroxi, hidroximetilo, metoxi, etoxi, trifluorometoxi, metoximetilo, etoximetilo, hidroxicarbonilo, metoxicarbonilo y etoxicarbonilo,

y

en el que cicloalquilo (C_3-C_6) puede estar sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo de flúor, metilo, etilo, metoxi, etoxi, hidroxi, amino y oxo,
R^2 representa fenilo o tienilo,
en el que fenilo y tienilo pueden estar sustituidos con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo de flúor, cloro, ciano, metilo, etilo, trifluorometilo, hidroxi, metoxi, etoxi y trifluorometoxi,
R^3 representa hidroxi o $-NR^6R^7$,
en la que

R^6 representa hidrógeno o alquilo (C_1-C_4),
R^7 representa hidrógeno, alquilo (C_1-C_4) o cicloalquilo (C_3-C_5),

R^4 representa fenilo,
en el que fenilo puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo de flúor, cloro, ciano, metilo, etilo, difluorometilo, trifluorometilo, metoxi, etoxi, difluorometoxi y trifluorometoxi,
R^5 representa trifluorometilo, metilo, etilo, iso-propilo o ciclopropilo,

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

3. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 ó 2 en la que

R^1 representa alquilo (C_1-C_6), alquenilo (C_2-C_6) o ciclopropilo,
en el que alquilo (C_1-C_6) y alquenilo (C_2-C_6) pueden estar sustituidos con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo de flúor, oxo, hidroxi, trifluorometilo, ciclopropilo y fenilo,

en el que fenilo puede estar sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo de flúor, cloro, metilo y metoxi,

R^2 representa fenilo,
en el que fenilo puede estar sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo de flúor, cloro, metilo, metoxi y trifluorometoxi,
R^3 representa hidroxi o $-NR^6R^7$,
en la que

R^6 representa hidrógeno o metilo,
R^7 representa hidrógeno, metilo o ciclopropilo,

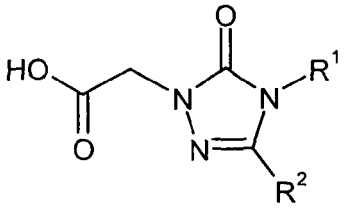
R^4 representa fenilo,
en el que fenilo puede estar sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo de flúor, cloro, metilo, trifluorometilo, metoxi y trifluorometoxi,
R^5 representa metilo o etilo,

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

4. Procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (I) como se define en las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizado porque**

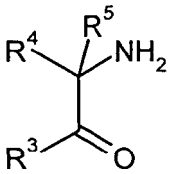
se acopla

[A] un compuesto de fórmula (II)



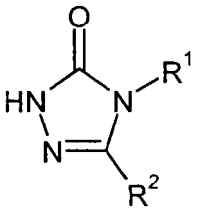
(II),

en la que R^1 y R^2 tienen respectivamente los significados especificados en las reivindicaciones 1 a 3, en un disolvente inerte con activación de la función de ácido carboxílico, con un compuesto de fórmula (III)



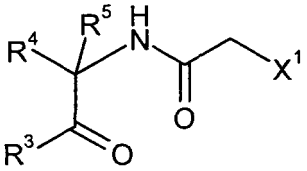
(III),

en la que R^3, R^4 y R^5 tienen respectivamente los significados especificados en las reivindicaciones 1 a 3,
o
se hace reaccionar
[B] un compuesto de fórmula (IV)



(IV),

en la que R^1 y R^2 tienen respectivamente los significados especificados en las reivindicaciones 1 a 3, en un disolvente inerte en presencia de una base, con un compuesto de fórmula (V)

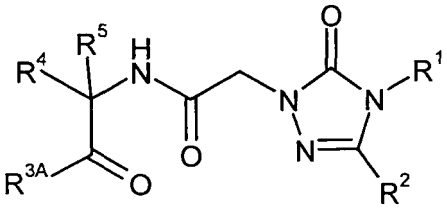


(V),

en la que R^3, R^4 y R^5 tienen respectivamente los significados especificados en las reivindicaciones 1 a 3
y

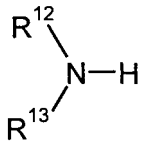
X^1 representa un grupo saliente como, por ejemplo, halógeno, mesilato o tosilato,

o
se hace reaccionar
[C] un compuesto de fórmula (I-A)



(I-A),

en la que R^1, R^2, R^4 y R^5 tienen respectivamente los significados especificados en las reivindicaciones 1 a 3 y
R^{3A} representa hidroxi,
en un disolvente inerte con activación de la función de ácido carboxílico, con una amina de fórmula (VI)



(VI),

en la que R^{12} y R^{13} tienen respectivamente los significados especificados en las reivindicaciones 1 a 3

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

5. Compuesto de fórmula (I) como se define en una de las reivindicaciones 1 a 3 para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades.

6. Compuesto de fórmula (I) como se define en una de las reivindicaciones 1 a 3 para su uso en un procedimiento para el tratamiento y/o la profilaxis de insuficiencia cardíaca aguda y crónica, hiponatremia hipervolémica y euvolémica, cirrosis hepática, ascitis, edemas y del síndrome de secreción inadecuada de ADH (SSIADH).

7. Uso de un compuesto de fórmula (I) como se define en una de las reivindicaciones 1 a 3 para la preparación de un fármaco para el tratamiento y/o la profilaxis de insuficiencia cardíaca aguda y crónica, hiponatremia hipervolémica y euvolémica, cirrosis hepática, ascitis, edemas y del síndrome de secreción inadecuada de ADH (SSIADH).

8. Fármaco que contiene un compuesto de fórmula (I) como se define en una de las reivindicaciones 1 a 3 en combinación con un coadyuvante inerte, no tóxico y farmacéuticamente adecuado.

9. Fármaco que contiene un compuesto de fórmula (I) como se define en una de las reivindicaciones 1 a 3 en combinación con uno o varios otros principios activos seleccionados del grupo constituido por diuréticos, antagonistas de la angiotensina AII, inhibidores de la ACE, bloqueantes de los receptores beta, antagonistas de los receptores de los mineralocorticoides, nitratos orgánicos, donantes de NO y sustancias de acción inotrópica positiva.

10. Fármaco según la reivindicación 8 ó 9 para el tratamiento y/o la profilaxis de insuficiencia cardíaca aguda y crónica, hiponatremia hipervolémica y euvolémica, cirrosis hepática, ascitis, edemas y del síndrome de secreción inadecuada de ADH (SSIADH).

11. Fármaco según la reivindicación 8 ó 9 para el tratamiento y/o la profilaxis de insuficiencia renal aguda y crónica así como de insuficiencia renal crónica.