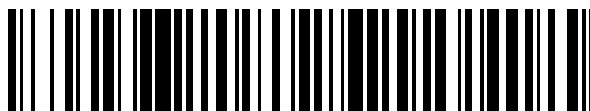


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 538 276**

51 Int. Cl.:

C07D 249/12 (2006.01)

A61K 31/4196 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.11.2009** **E 09756686 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.03.2015** **EP 2373632**

54 Título: **Benciltriazolonas y fenilsulfoniltriazolonas sustituidas y su uso**

30 Prioridad:

06.12.2008 DE 102008060967

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
18.06.2015

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**BRÜGGEMEIER, UIF;
FLAMME, INGO;
FÜRSTNER, CHANTAL;
KELDENICH, JOERG;
KOLKHOF, PETER;
DELBECK, MARTINA;
KRETSCHMER, AXEL;
POOK, ELISABETH;
SCHMECK, CARSTEN y
TRUEBEL, HUBERT**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 538 276 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

Benciltriazolonas y fenilsulfoniltriazolonas sustituidas y su uso

La presente solicitud se refiere a nuevas bencil-1,2,4-triazolonas y fenilsulfonil-1,2,4-triazolonas sustituidas, a procedimientos para su preparación, a su uso de manera individual 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, en particular para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades cardiovasculares.

El contenido en líquidos 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 humores 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 intravascular, 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 se produce 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), los antagonistas del receptor 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 homeostasia del volumen sin intervenir, a este respecto, en la homeostasia de electrolitos. Por tanto, aparecen fármacos de acción antagonista 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.

De manera correspondiente a la causa subyacente se diferencia entre hiponatremia hipovolémica, euvolémica e hipervolémica. Son clínicamente significativas las formas de hipervolemia con formación de edema. Los ejemplos típicos de esto 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. *et al.*, Am. J. Cardiol. 96 (supl.), 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. *et al.*, Circulation 82, 1724-1729 (1990)].

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

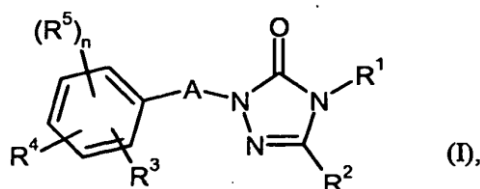
bloqueadores de receptores de la angiotensina por otra parte es actualmente una parte consolidada del tratamiento farmacológico de la insuficiencia cardíaca, el aumento inadecuado de la secreción de vasopresina en la insuficiencia cardíaca avanzada actualmente no puede todavía tratarse suficientemente. 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 rendimiento 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 mediante 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) debían producir tanto efectos renales como hemodinámicos deseados y por consiguiente debían ofrecer un perfil especialmente ideal para el tratamiento de pacientes con insuficiencia cardíaca. La facilitación de antagonistas de la vasopresina combinados de este modo 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. *et al.*, Europ. Heart J. 26, 538-543 (2005)].

En el documento WO 99/31099 se dan a conocer sulfoniltriazonas y derivados de ácido triazolonalquilcarboxílico como antagonistas de integrina por ejemplo para el tratamiento de enfermedades tumorales. En el documento WO 2007/134862 se describen 5-aril-1,2,4-triazolonas como antagonistas de vasopresina. El documento EP 0 533 276-A1 describe entre otros triazonas sustituidas con alcóxido como herbicidas. En el documento WO 99/54315 se describen triazonas con acción neuroprotectora. El documento WO 2006/066133 reivindica aminoimidazolinonas como inhibidores de HDAC para el tratamiento de enfermedades cancerígenas e inflamatorias.

El objetivo de la presente invención es facilitar nuevos compuestos que actúen como potentes antagonistas de receptores V2 y receptores V1a/V2 duales selectivos y que sean adecuados como tales para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades, en particular para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades cardiovasculares.

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



en la que

A representa $-CH_2-$ o $-SO_2-$,

R^1 representa hidrógeno, alquilo (C_1-C_6), alquenido (C_2-C_6), alquinilo (C_2-C_6) o cicloalquilo (C_3-C_7), pudiendo estar sustituidos alquilo (C_1-C_6), alquenido (C_2-C_6) y alquinilo (C_2-C_6) con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo halógeno, ciano, oxo, trifluorometilo, cicloalquilo (C_3-C_7), fenilo, $-OR^{10}$, $-NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)-OR^{13}$ y $-C(=O)-NR^{14}R^{15}$, en el que cicloalquilo (C_3-C_7) puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo alquilo (C_1-C_4), oxo, hidroxilo, alcóxido (C_1-C_4) y amino, y en el que fenilo puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo halógeno, ciano, nitro, alquilo (C_1-C_4), trifluorometilo, hidroxilo, hidroximetilo, alcóxido (C_1-C_4), trifluorometoxilo, alcoxi(C_1-C_4)-metilo, hidroxicarbonilo, alcoxi(C_1-C_4)-carbonilo, aminocarbonilo, monoalquil(C_1-C_4)-aminocarbonilo y di-alquil(C_1-C_4)-aminocarbonilo, y en el que R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} y R^{15} representan independientemente entre sí respectivamente hidrógeno o alquilo (C_1-C_6), en el que alquilo (C_1-C_6) por su parte puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo amino, hidroxilo, alcóxido (C_1-C_4), hidroxicarbonilo y alcoxi(C_1-C_4)-carbonilo y pudiendo estar sustituido cicloalquilo (C_3-C_7) con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo alquilo (C_1-C_4), alcóxido (C_1-C_4), hidroxilo, amino y oxo,

R² representa fenilo,
pudiendo estar sustituido fenilo con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo halógeno, ciano, nitro, alquilo (C₁-C₄), trifluorometilo, hidroxilo, alcoxilo (C₁-C₄) y trifluorometoxilo,

R³ representa hidrógeno o alcoxilo (C₁-C₄),

5 R⁴ representa alquil(C₁-C₆)-carbonilo, hidroxycarbonilo, alcoxi(C₁-C₆)-carbonilo, mono-alquil(C₁-C₆)-aminocarbonilo o di-alquil(C₁-C₆)-aminocarbonilo, pudiendo estar sustituidos alquil(C₁-C₆)-carbonilo, alcoxi(C₁-C₆)-carbonilo, mono-alquil(C₁-C₆)-amino-carbonilo y di-alquil(C₁-C₆)-aminocarbonilo con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo halógeno, trifluorometilo, alquilo (C₁-C₆) y fenilo,

10 en el que fenilo puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo halógeno, ciano, trifluorometilo, hidroxialquilo (C₁-C₄), alquilo (C₁-C₄), trifluorometoxilo y alcoxilo (C₁-C₄),

R⁵ representa halógeno, trifluorometilo, alquilo (C₁-C₄), trifluorometoxilo o alcoxilo (C₁-C₄),

n representa un número 0, 1 o 2,

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

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

20 Los compuestos de acuerdo con la invención pueden existir dependiendo de su estructura en formas estereoisoméricas (enantiómeros, diastereómeros). Por tanto, la presente invención comprende los enantiómeros o diastereómeros y sus respectivas mezclas. A partir de tales mezclas de enantiómeros y/o diastereómeros pueden aislarse las partes constituyentes unitarias estereoisoméricas de manera conocida.

Siempre que los compuestos de acuerdo con la invención puedan existir en formas tautoméricas, la presente invención comprende todas las formas tautoméricas.

30 Como sales se prefieren en el contexto de la presente invención sales fisiológicamente inocuas de los compuestos de acuerdo con la invención. Están comprendidas también sales que no son adecuadas por sí mismas para las aplicaciones farmacéuticas, sin embargo pueden usarse por ejemplo para el aislamiento o la purificación de los compuestos de acuerdo con la invención.

35 Las sales fisiológicamente inocuas de los compuestos de acuerdo con la invención comprenden sales de adición de ácido de ácidos minerales, ácidos carboxílicos y ácidos sulfónicos, por ejemplo sales del ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metansulfónico, ácido etansulfónico, ácido toluensulfónico, ácido bencensulfónico, ácido naftalendisulfónico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido málico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido maleico y ácido benzoico.

40 Las sales fisiológicamente inocuas de los compuestos de acuerdo con la invención comprenden también sales de bases habituales, tales como a modo de ejemplo y preferentemente sales de metal alcalino (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 de 1 a 16 átomos de C, tales como a modo de ejemplo y preferentemente etilamina, dietilamina, trietilamina, etildiisopropilamina, monoetanolamina, dietanolamina, trietanolamina, dicitclohexilamina, dimetilaminoetanol, procaína, dibencilamina, N-metil-morfolina, arginina, lisina, etilendiamina y N-metilpiperidina.

45 Como solvatos se designan en el contexto de la invención aquellas formas de los compuestos de acuerdo con la invención que forman un complejo en estado sólido o líquido mediante coordinación con moléculas de disolvente. Los hidratos son una forma especial de solvatos, en los que la coordinación se realiza con agua. Como solvatos se prefieren en el contexto de la presente invención hidratos.

50 Además, la presente invención comprende también profármacos de los compuestos de acuerdo con la invención. El término "profármacos" comprende compuestos que incluso pueden ser biológicamente activos o inactivos, sin embargo durante su tiempo de permanencia en el organismo se transforman (por ejemplo metabólicamente o hidrolíticamente) en compuestos de acuerdo con la invención.

En el contexto de la presente invención, los sustituyentes tienen, en cuanto no se especifique lo contrario, el siguiente significado:

Alquilo representa en el contexto de la invención un resto alquilo lineal o ramificado con 1 a 6 o 1 a 4 átomos de carbono. A modo de ejemplo y preferentemente se mencionan: metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, 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.

- 5 Cicloalquilo representa en el contexto de la invención un resto alquilo monocíclico, saturado con 3 a 7 o 3 a 6 átomos de carbono. A modo de ejemplo y preferentemente se mencionan: ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

- 10 Alquenilo representa en el contexto 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 preferentemente se mencionan: vinilo, alilo, isopropenilo y n-but-2-en-1-ilo.

Alquinilo representa en el contexto de la invención un resto alquinilo lineal o ramificado con 2 a 6 o 2 a 4 átomos de carbono y un triple enlace. A modo de ejemplo y preferentemente se mencionan: 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.

- 15 Alquilcarbonilo representa en el contexto de la invención un resto alquilo lineal o ramificado con 1 a 6 o 1 a 4 átomos de carbono y un grupo carbonilo unido en la posición 1. A modo de ejemplo y preferentemente se mencionan: metilcarbonilo, etilcarbonilo, n-propilcarbonilo, iso-propilcarbonilo, n-butilcarbonilo, iso-butilcarbonilo y terc-butilcarbonilo.

- 20 Alcoxilo representa en el contexto de la invención un resto alcoxilo lineal o ramificado con 1 a 6 o 1 a 4 átomos de carbono. A modo de ejemplo y preferentemente se mencionan: metoxilo, etoxilo, n-propoxilo, isopropoxilo, 1-metilpropoxilo, n-butoxilo, iso-butoxilo y terc-butoxilo.

Alcoxycarbonilo representa en el contexto de la invención un resto alcoxilo lineal o ramificado con 1 a 6 átomos de carbono y un grupo carbonilo unido al oxígeno. A modo de ejemplo y preferentemente se mencionan: metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, n-propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo y terc-butoxicarbonilo.

- 25 Mono-alquilamino representa en el contexto de la invención un grupo amino con un sustituyente alquilo lineal o ramificado que presenta de 1 a 6 átomos de carbono. A modo de ejemplo y preferentemente se mencionan: metilamino, etilamino, n-propilamino, isopropilamino, terc-butilamino, n-pentilamino y n-hexilamino.

- 30 Di-alquilamino representa en el contexto de la invención un grupo amino con dos sustituyentes alquilo lineales o ramificados iguales o distintos, que presentan respectivamente de 1 a 6 átomos de carbono. A modo de ejemplo y preferentemente se mencionan: *N,N*-dimetilamino, *N,N*-dietilamino, *N*-etil-*N*-metilamino, *N*-metil-*N*-n-propilamino, *N*-isopropil-*N*-n-propilamino, *N*-terc-butil-*N*-metilamino, *N*-etil-*N*-n-pentilamino y *N*-n-hexil-*N*-metilamino.

- 35 Mono-alquilaminocarbonilo representa en el contexto de la invención un grupo amino que está enlazado a través de un grupo carbonilo y que presenta un sustituyente alquilo lineal o ramificado con 1 a 6 átomos de carbono. A modo de ejemplo y preferentemente se mencionan: metilaminocarbonilo, etilaminocarbonilo, n-propilaminocarbonilo, isopropilaminocarbonilo, n-butilaminocarbonilo, terc-butilaminocarbonilo, n-pentilaminocarbonilo y n-hexilaminocarbonilo.

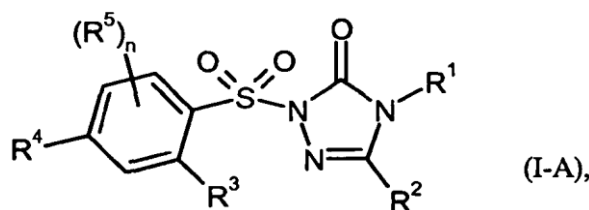
- 40 Di-alquilaminocarbonilo representa en el contexto de la invención un grupo amino que está enlazado a través de un grupo carbonilo y que presenta dos sustituyentes alquilo lineales o ramificados iguales o distintos con respectivamente 1 a 6 o 1 a 4 átomos de carbono. Se prefiere un resto dialquilaminocarbonilo con respectivamente 1 a 4 átomos de carbono por grupo alquilo. A modo de ejemplo y preferentemente se mencionan: *N,N*-dimetilaminocarbonilo, *N,N*-dietilaminocarbonilo, *N*-etil-*N*-metilaminocarbonilo, *N*-metil-*N*-n-propilaminocarbonilo, *N*-n-butyl-*N*-metilaminocarbonilo, *N*-terc-butyl-*N*-metilaminocarbonilo, *N*-n-pentil-*N*-metilaminocarbonilo y *N*-n-hexil-*N*-metilaminocarbonilo.

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

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

- 50 Si los restos en los compuestos de acuerdo con la invención están sustituidos, los restos pueden estar sustituidos una o varias veces, en tanto que no se especifique lo contrario. En el contexto de la presente invención se aplica 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 uno sustituyente.

Se prefieren en el contexto de la presente invención también compuestos de fórmula general (I-A)



en la que

R^1 representa hidrógeno, alquilo (C_1-C_6), alqueno (C_2-C_6), alquino (C_2-C_6) o cicloalquilo (C_3-C_7), pudiendo estar sustituidos alquilo (C_1-C_6), alqueno (C_2-C_6) y alquino (C_2-C_6) con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo halógeno, ciano, oxo, trifluorometilo, cicloalquilo (C_3-C_7), fenilo, $-OR^{10}$, $-NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)-OR^{13}$ y $-C(=O)-NR^{14}R^{15}$, en el que cicloalquilo (C_3-C_7) puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo alquilo (C_1-C_4), oxo, hidroxilo, alcoxilo (C_1-C_4) y amino,

y

en el que fenilo puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo halógeno, ciano, nitro, alquilo (C_1-C_4), trifluorometilo, hidroxilo, hidroximetilo, alcoxilo (C_1-C_4), trifluorometoxilo, alcoxi(C_1-C_4)-metilo, hidroxicarbonilo, alcoxi(C_1-C_4)-carbonilo, aminocarbonilo, mono-alquil(C_1-C_4)-aminocarbonilo y di-alquil(C_1-C_4)-aminocarbonilo

y

en el que R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} y R^{15} representan independientemente entre sí respectivamente hidrógeno o alquilo (C_1-C_6),

en el que alquilo (C_1-C_6) por su parte puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo amino, hidroxilo, alcoxilo (C_1-C_4), hidroxicarbonilo y alcoxi(C_1-C_4)-carbonilo

y

pudiendo estar sustituido cicloalquilo (C_3-C_7) con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo alquilo (C_1-C_4), alcoxilo (C_1-C_4), hidroxilo, amino y oxo

R^2 representa fenilo,

pudiendo estar sustituido fenilo con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo halógeno, ciano, nitro, alquilo (C_1-C_4), trifluorometilo, hidroxilo, alcoxilo (C_1-C_4) y trifluorometoxilo,

R^3 representa hidrógeno o alcoxilo (C_1-C_4),

R^4 representa alquil(C_1-C_6)-carbonilo, alcoxi(C_1-C_6)-carbonilo, mono-alquil(C_1-C_6)-aminocarbonilo o di-alquil(C_1-C_6)-aminocarbonilo,

pudiendo estar sustituidos alquil(C_1-C_6)-carbonilo, alcoxi(C_1-C_6)-carbonilo, mono-alquil(C_1-C_6)-aminocarbonilo y di-alquil(C_1-C_6)-aminocarbonilo con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo halógeno, alquilo (C_1-C_6) y fenilo,

en el que fenilo puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo halógeno, ciano, trifluorometilo, hidroxialquilo (C_1-C_4), alquilo (C_1-C_4), trifluorometoxilo y alcoxilo (C_1-C_4),

R^5 representa halógeno, trifluorometilo, alquilo (C_1-C_4), trifluorometoxilo o alcoxilo (C_1-C_4),

n representa un número 0, 1 o 2,

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

Se prefieren en el contexto de la presente invención compuestos de fórmula (I), en la que

A representa $-CH_2-$ o $-SO_2-$,

R^1 representa hidrógeno, alquilo (C_1-C_6), alqueno (C_2-C_4) o cicloalquilo (C_3-C_6), pudiendo estar sustituidos alquilo (C_1-C_6) y alqueno (C_2-C_4) con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, cloro, oxo, trifluorometilo, cicloalquilo (C_3-C_6), fenilo, $-OR^{10}$, $-NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)-OR^{13}$ y $-C(=O)-NR^{14}R^{15}$,

en el que fenilo puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, cloro, alquilo (C_1-C_4), trifluorometilo, hidroxilo, alcoxilo (C_1-C_4), trifluorometoxilo, hidroxicarbonilo, alcoxi(C_1-C_4)-carbonilo, aminocarbonilo, mono-alquil(C_1-C_4)-aminocarbonilo y di-alquil(C_1-C_4)-aminocarbonilo y

en el que R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} y R^{15} representan independientemente entre sí respectivamente hidrógeno o alquilo (C_1-C_6),

R^2 representa fenilo,

pudiendo estar sustituido fenilo con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, cloro, ciano, metilo, etilo, trifluorometilo, hidroxilo, metoxilo, etoxilo y trifluorometoxilo,

R³ representa hidrógeno o metoxilo,

5 R⁴ representa alquil(C₁-C₆)-carbonilo, hidroxycarbonilo, alcoxi(C₁-C₆)-carbonilo, mono-alquil(C₁-C₆)-aminocarbonilo o di-alquil(C₁-C₆)-aminocarbonilo, pudiendo estar sustituidos mono-alquil(C₁-C₆)-aminocarbonilo y di-alquil(C₁-C₆)-aminocarbonilo con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, alquilo (C₁-C₄) y fenilo, en el que fenilo puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, cloro, trifluorometilo, metilo, etilo, trifluorometoxilo, metoxilo y etoxilo,

10 R⁵ representa flúor, cloro, trifluorometilo, metilo, etilo, trifluorometoxilo, metoxilo o etoxilo,

n representa un número 0 o 1,

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

Se prefieren en el contexto de la presente invención también compuestos de fórmula (I-A), en la que

15 R¹ representa hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), alqueno (C₂-C₄) o cicloalquilo (C₃-C₆), pudiendo estar sustituidos alquilo (C₁-C₆) y alqueno (C₂-C₄) con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, cloro, oxo, trifluorometilo, cicloalquilo (C₃-C₆), fenilo, -OR¹⁰, -NR¹¹R¹², -C(=O)-OR¹³ y -C(=O)-NR¹⁴R¹⁵, en el que fenilo puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, cloro, alquilo (C₁-C₄), trifluorometilo, hidroxilo, alcoxilo (C₁-C₄), trifluorometoxilo, hidroxycarbonilo, alcoxi(C₁-C₄)-carbonilo, aminocarbonilo, mono-alquil(C₁-C₄)-aminocarbonilo y di-alquil(C₁-C₄)-aminocarbonilo, y
20 en el que R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴ y R¹⁵ representan independientemente entre sí respectivamente hidrógeno o alquilo (C₁-C₆),

R² representa fenilo, pudiendo estar sustituido fenilo con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo halógeno, ciano, nitro, alquilo (C₁-C₄), trifluorometilo, hidroxilo, alcoxilo (C₁-C₄) y trifluorometoxilo,

R³ representa hidrógeno o alcoxilo (C₁-C₄),

R⁴ representa alquil(C₁-C₆)-carbonilo, alcoxi(C₁-C₆)-carbonilo, mono-alquil(C₁-C₆)-aminocarbonilo o di-alquil(C₁-C₆)-aminocarbonilo, pudiendo estar sustituidos mono-alquil(C₁-C₆)-aminocarbonilo y di-alquil(C₁-C₆)-aminocarbonilo con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo alquilo (C₁-C₆) y fenilo, en el que fenilo puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, cloro, trifluorometilo, alquilo (C₁-C₄), trifluorometoxilo y alcoxilo (C₁-C₄),

R⁵ representa flúor, cloro, trifluorometilo, metilo, etilo, trifluorometoxilo, metoxilo o etoxilo,

35 n representa un número 0 o 1,

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

Se prefieren especialmente en el contexto de la presente invención compuestos de fórmula (I), en la que

A representa -CH₂- o -SO₂-,

40 R¹ representa hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), alqueno (C₂-C₄) o ciclopropilo, pudiendo estar sustituidos alquilo (C₁-C₆) y alqueno (C₂-C₄) con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, oxo, trifluorometilo, fenilo, -OR¹⁰, -NR¹¹R¹², -C(=O)-OR¹³ y -C(=O)-NR¹⁴R¹⁵, en el que fenilo puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, cloro, metilo, etilo, trifluorometilo, hidroxilo, metoxilo, etoxilo, trifluorometoxilo, hidroxycarbonilo, metoxycarbonilo y etoxycarbonilo,
45 y en el que R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴ y R¹⁵ representan independientemente entre sí respectivamente hidrógeno o metilo,

R² representa fenilo, pudiendo estar sustituido fenilo con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, cloro, metilo, etilo, trifluorometilo, hidroxilo, metoxilo, etoxilo y trifluorometoxilo,

R³ representa hidrógeno o metoxilo,

R⁴ representa metilcarbonilo, etilcarbonilo, metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, mono-alquil(C₁-C₆)-aminocarbonilo o di-alquil(C₁-C₆)-aminocarbonilo, pudiendo estar sustituidos mono-alquil(C₁-C₆)-aminocarbonilo y di-alquil(C₁-C₆)-aminocarbonilo con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, metilo, etilo y fenilo, en el que fenilo puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, cloro, trifluorometilo, metilo, etilo, trifluorometoxilo, metoxilo y etoxilo,

R⁵ representa flúor, cloro o trifluorometilo,

n representa un número 0 o 1,

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

Se prefieren especialmente en el contexto de la presente invención compuestos de fórmula (I-A), en la que

R¹ representa hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), alqueno (C₂-C₄) o ciclopropilo, pudiendo estar sustituidos alquilo (C₁-C₆) y alqueno (C₂-C₄) con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, oxo, trifluorometilo, fenilo, -OR¹⁰, -NR¹¹R¹², -C(=O)-OR¹³ y -C(=O)-NR¹⁴R¹⁵,

en el que fenilo puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, cloro, metilo, etilo, trifluorometilo, hidroxilo, metoxilo, etoxilo, trifluorometoxilo, hidroxycarbonilo, metoxycarbonilo y etoxycarbonilo,

y en el que R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴ y R¹⁵ representan independientemente entre sí respectivamente hidrógeno o alquilo (C₁-C₄),

R² representa fenilo, pudiendo estar sustituido fenilo con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, cloro, metilo, etilo, trifluorometilo, hidroxilo, metoxilo, etoxilo y trifluorometoxilo,

R³ representa hidrógeno o alcóxido (C₁-C₄),

R⁴ representa metilcarbonilo, etilcarbonilo, metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, mono-alquil(C₁-C₆)-aminocarbonilo o di-alquil(C₁-C₄)-aminocarbonilo, pudiendo estar sustituidos mono-alquil(C₁-C₆)-aminocarbonilo y di-alquil(C₁-C₄)-aminocarbonilo con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo metilo, etilo y fenilo, en el que fenilo puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, alquilo (C₁-C₄), trifluorometoxilo, metoxilo y etoxilo,

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

Se prefieren también compuestos de fórmula (I), en la que A representa -CH₂-.

Se prefieren también compuestos de fórmula (I), en la que A representa -SO₂-.

Se prefieren también compuestos de fórmula (I), en la que

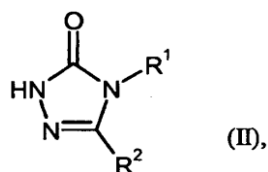
R⁴ representa mono-alquil(C₁-C₆)-aminocarbonilo o di-alquil(C₁-C₆)-aminocarbonilo, pudiendo estar sustituidos mono-alquil(C₁-C₆)-aminocarbonilo y di-alquil(C₁-C₆)-aminocarbonilo con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo y fenilo, en el que fenilo puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, cloro, trifluorometilo, metilo, etilo, trifluorometoxilo, metoxilo y etoxilo.

Las definiciones de restos indicadas en particular en las respectivas combinaciones o combinaciones preferentes de restos se sustituyen, independientemente de la respectiva combinación de restos indicada, de manera discrecional también por definiciones de restos de otras combinaciones.

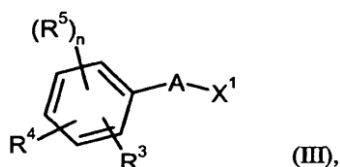
Se prefieren muy especialmente combinaciones de dos o varios de los intervalos preferentes mencionados anteriormente.

Otro objetivo de la invención es un procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la invención, caracterizado porque

[A] un compuesto de fórmula (II)



en la que R¹ y R² respectivamente tienen los significados indicados anteriormente,
se hace reaccionar en un disolvente inerte en presencia de una base adecuada con un compuesto de fórmula (III)

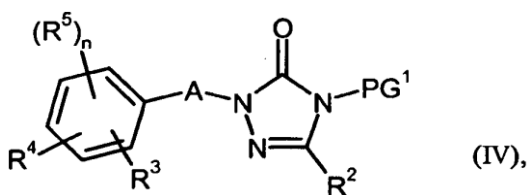


en la que A, n, R³, R⁴ y R⁵ respectivamente tienen los significados indicados anteriormente,
y

X¹ representa halógeno, en particular representa cloro,

o

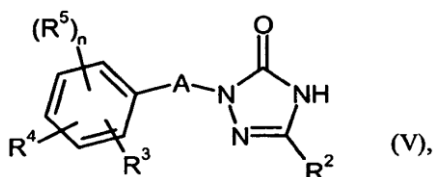
[B] de un compuesto de fórmula (IV)



en la que A, n, R², R³, R⁴ y R⁵ respectivamente tienen los significados indicados anteriormente,
y

PG¹ representa un grupo protector adecuado, por ejemplo alilo,

se separa el grupo protector PG¹ en un disolvente inerte según procedimientos convencionales
y el compuesto de fórmula (V) resultante



en la que A, n, R², R³, R⁴ y R⁵ respectivamente tienen los significados indicados anteriormente,
se hace reaccionar en presencia de una base adecuada con un compuesto de fórmula (VI)

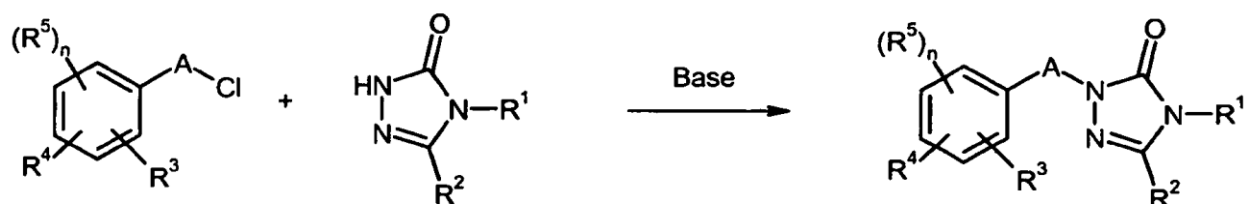
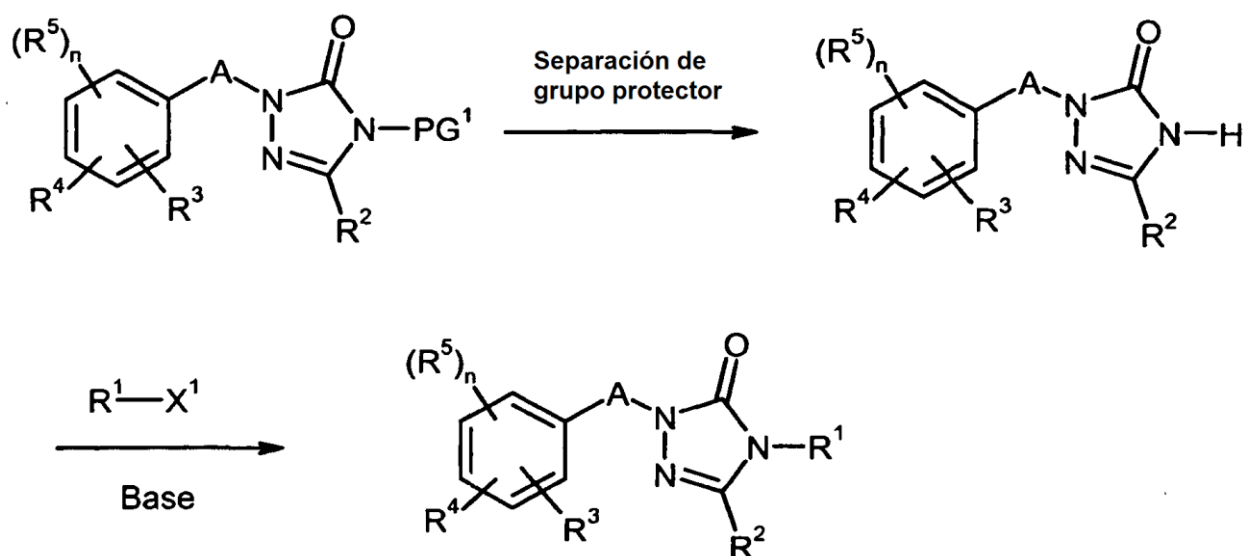


en la que R¹ tiene el significado indicado anteriormente,
y

X² representa un grupo saliente, tal como por ejemplo halógeno, mesilato o tosilato,

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

La preparación de los compuestos de acuerdo con la invención puede ilustrarse mediante los siguientes esquemas de reacción:

Esquema 1**Esquema 2**

Los disolventes inertes para la etapa de procedimiento (II) + (III) $\rightarrow$ (I) son por ejemplo éteres tales como dietil éter, dioxano, tetrahydrofurano, glicoldimetil éter o dietilenglicoldimetil éter, hidrocarburos tales como benceno, tolueno, xileno, hexano, ciclohexano o fracciones de petróleo, hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, triclorometano, tetraclorometano, 1,2-dicloroetano, tricloroetileno o clorobenceno, u otros disolventes tales como acetona, acetato de etilo, acetonitrilo, piridina, dimetilsulfóxido, *N,N*-dimetilformamida (DMF), *N,N'*-dimetilpropilenurea (DMPU) o *N*-metilpirrolidona (NMP). Igualmente es posible usar mezclas de los disolventes mencionados. Se prefieren acetona, tetrahydrofurano, dimetilformamida o mezclas de estos disolventes.

- Como bases para la etapa de procedimiento (II) + (III) $\rightarrow$ (I) son adecuadas las bases inorgánicas u orgánicas habituales. A esto pertenecen preferentemente hidróxidos alcalinos tales como por ejemplo hidróxido de litio, sodio o potasio, carbonatos alcalinos o alcalinotérreos tales como carbonato de litio, sodio, potasio o cesio, alcoholatos alcalinos tales como metanolato de sodio o potasio, etanolato de sodio o potasio o terc-butilato de litio, sodio o potasio, hidruros alcalinos tales como hidruro de sodio o potasio, amidas tales como amida de sodio, bis(trimetilsilil)amida de litio o potasio o diisopropilamida de litio, o aminas orgánicas tales como *N,N*-diisopropiletilamina, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN) o 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU). Preferentemente se usan hidruro de sodio y terc-butilato de potasio.

- La base se usa según esto en una cantidad de 1 a 5 mol, preferentemente en una cantidad de 1 a 2,5 mol, con respecto a 1 mol del compuesto de fórmula (IV). La reacción se realiza en general en un intervalo de temperatura de -78°C a $+50^\circ\text{C}$, preferentemente a de -78°C a $+30^\circ\text{C}$. La reacción puede realizarse a presión normal, elevada o reducida (por ejemplo de 50 kPa a 500 kPa). En general se trabaja a presión normal.

- Los disolventes inertes para la etapa de procedimiento (V) + (VI) $\rightarrow$ (I) son por ejemplo éteres tales como dietil éter, dioxano, tetrahydrofurano, glicoldimetil éter o dietilenglicoldimetil éter, hidrocarburos tales como benceno, tolueno, xileno, hexano, ciclohexano o fracciones de petróleo, hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, triclorometano, tetraclorometano, 1,2-dicloroetano, tricloroetileno o clorobenceno, u otros disolventes tales como acetona, acetato de etilo, acetonitrilo, piridina, dimetilsulfóxido, *N,N*-dimetilformamida (DMF), *N,N'*-dimetilpropilenurea (DMPU) o *N*-metilpirrolidona (NMP). Igualmente es posible usar mezclas de los disolventes mencionados. Preferentemente se usa dimetilformamida.

La separación del grupo protector en la etapa de procedimiento (IV) → (V) se realiza según el procedimiento conocido por el experto [véase por ejemplo T.W. Greene y P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley, Nueva York, 1999; M. Bodanszky y A. Bodanszky, *The Practice of Peptide Synthesis*, Springer-Verlag, Berlín, 1984]. En el caso de que PG1 represente alilo, se realiza la separación preferentemente con ácido fórmico en dioxano o dimetilformamida en presencia de un catalizador de paladio adecuado tal como, por ejemplo, tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) y de una base de amina tal como, por ejemplo, trietilamina.

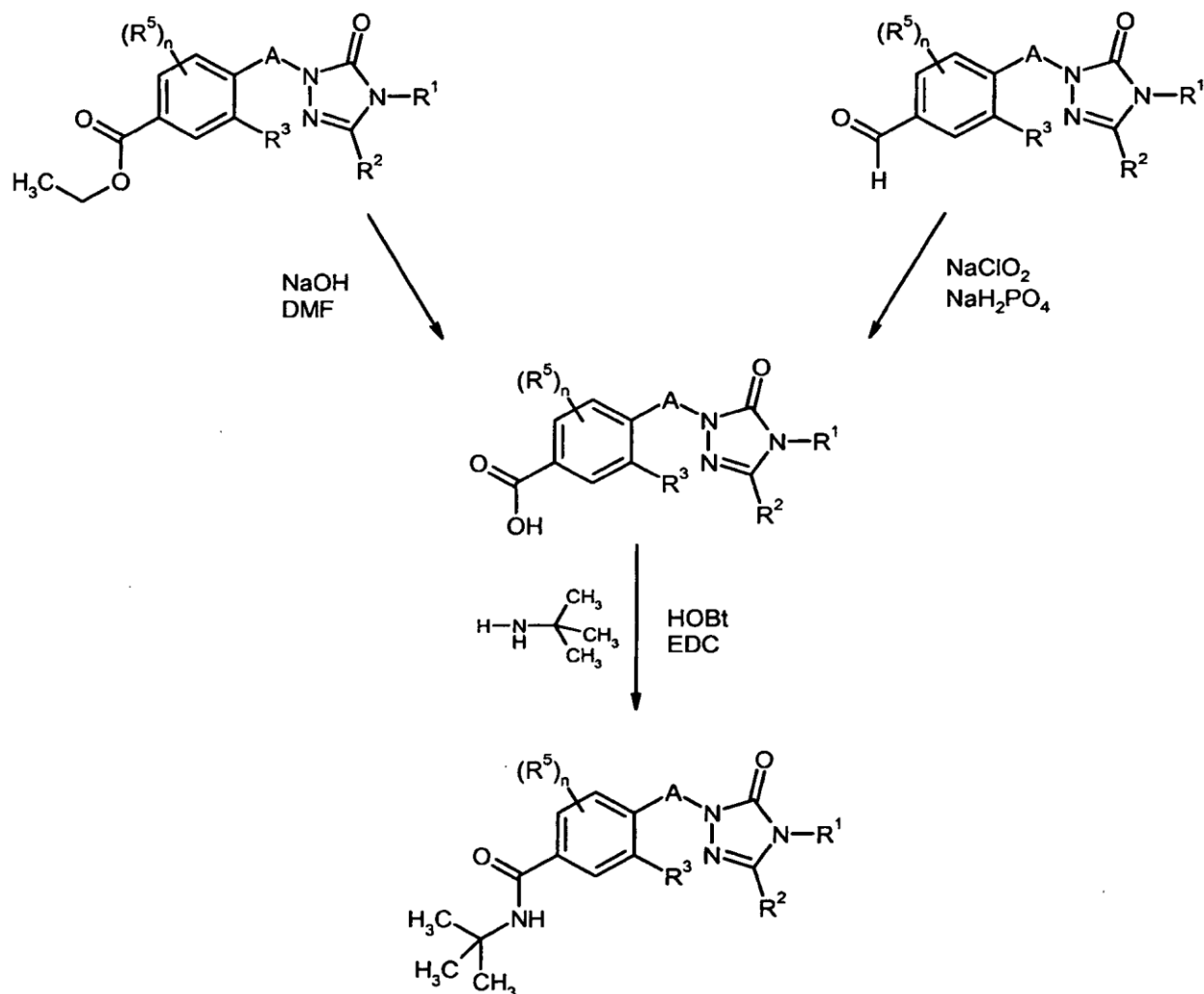
Como bases para la etapa de procedimiento (V) + (VI) → (I) son adecuadas las bases inorgánicas u orgánicas habituales. A esto pertenecen preferentemente hidróxidos alcalinos tales como por ejemplo hidróxido de litio, sodio o potasio, carbonatos alcalinos o alcalinotérreos tales como carbonato de litio, sodio, potasio o cesio, alcoholatos alcalinos tales como metanolato de sodio o potasio, etanolato de sodio o potasio o terc-butilato de litio, sodio o potasio, hidruros alcalinos tales como hidruro de sodio o potasio, amidas tales como amida de sodio, bis(trimetilsilil)amida de litio o potasio o diisopropilamida de litio, o aminas orgánicas tales como *N,N*-diisopropiletilamina, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN) o 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU). Preferentemente se usa carbonato de cesio.

La base se usa según esto en una cantidad de 1 a 5 mol, preferentemente en una cantidad de 1 a 2,5 mol, con respecto a 1 mol del compuesto de fórmula (IV). La reacción se realiza en general en un intervalo de temperatura de 0 °C a +100 °C, preferentemente a de +25 °C a +80 °C. La reacción puede realizarse a presión normal, elevada o reducida (por ejemplo de 50 kPa a 500 kPa), dado el caso en un microondas. En general se trabaja a presión normal.

Otros compuestos de acuerdo con la invención pueden prepararse dado el caso también mediante transformaciones de grupos funcionales de sustituyentes individuales, en particular los mencionados en R⁴, partiendo de los compuestos de fórmula (I) obtenidos según procedimientos anteriores. Estas transformaciones se realizan según procedimientos habituales, conocidos por el experto y comprenden por ejemplo reacciones tales como sustituciones nucleófilas o electrófilas, oxidaciones, reducciones, hidrogenaciones, reacciones de acoplamiento catalizadas con metales de transición, eliminaciones, alquilación, aminación, esterificación, separación de ésteres, eterificación, separación de éteres, en particular formación de amidas de ácidos carboxílicos, tales como introducción y eliminación de grupos protectores temporales.

El siguiente esquema de síntesis ilustrará estas transformaciones a modo de ejemplo:

Esquema 3



Como agentes de condensación para la formación de amida son adecuadas, por ejemplo, carbodiimidas tales como *N,N'*-dietil-, *N,N'*-dipropil-, *N,N'*-diisopropil-, *N,N'*-d ciclohexilcarbodiimida (DCC) o clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminoisopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (EDC), derivados de fosgeno como *N,N'*-carbonildiimidazol (CDI), compuestos de 1,2-oxazolio tales como 3-sulfato de 2-etil-5-fenil-1,2-oxazolio o perclorato de 2-terc-butil-5-metil-isoxazolio, compuestos de acilamino tales 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-oxo-1-(2H)-piridil)-1,1,3,3-tetrametiluronio (TPTU), hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (HATU) o tetrafluoroborato de *O*-(1H-6-clorobenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (TCTU), dado el caso en combinación con otros coadyuvantes tales como 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) o *N*-hidroxisuccinimida (HOSu), y como bases carbonatos alcalinos, por ejemplo, carbonato o hidrogenocarbonato de sodio o potasio, o bases orgánicas tales como trialkilaminas, por ejemplo, trietilamina, *N*-metilmorfolina, *N*-metil-piperidina o *N,N*-diisopropiletilamina. Preferentemente se usa EDC en combinación con HOBt o TBTU junto con *N,N*-diisopropiletilamina

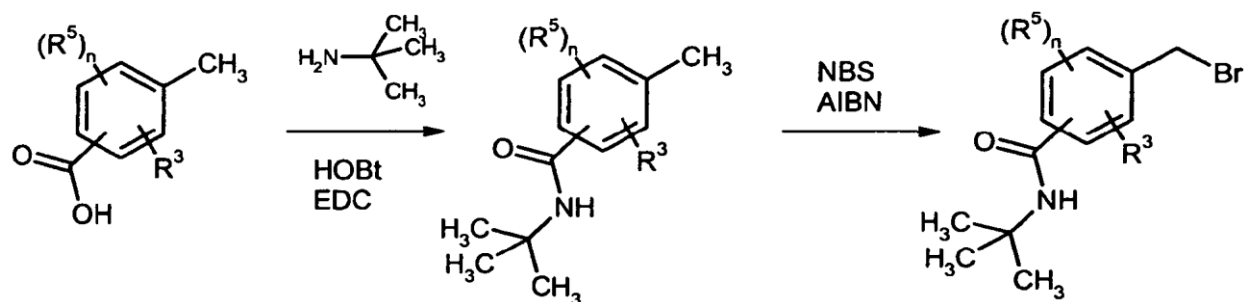
La formación de amida se realiza en general en un intervalo de temperatura de -20 °C a +60 °C, preferentemente a de 0 °C a +40 °C. La reacción puede realizarse a presión normal, elevada o reducida (por ejemplo de 50 kPa a 500 kPa). En general se trabaja a presión normal.

Los compuestos de fórmula (II) se conocen en la bibliografía o pueden prepararse en analogía a los procedimientos conocidos en la bibliografía [véanse por ejemplo los documentos US 3.780.052, EP 422469, EP 425948, EP 507171, EP 703224 y WO 2007/134862].

Los compuestos de fórmulas (III) y (VI) pueden obtenerse comercialmente, se conocen en la bibliografía, pueden prepararse en analogía a procedimientos conocidos en la bibliografía, o tal como se muestra a modo de ejemplo en

el siguiente esquema de síntesis (esquema 5)

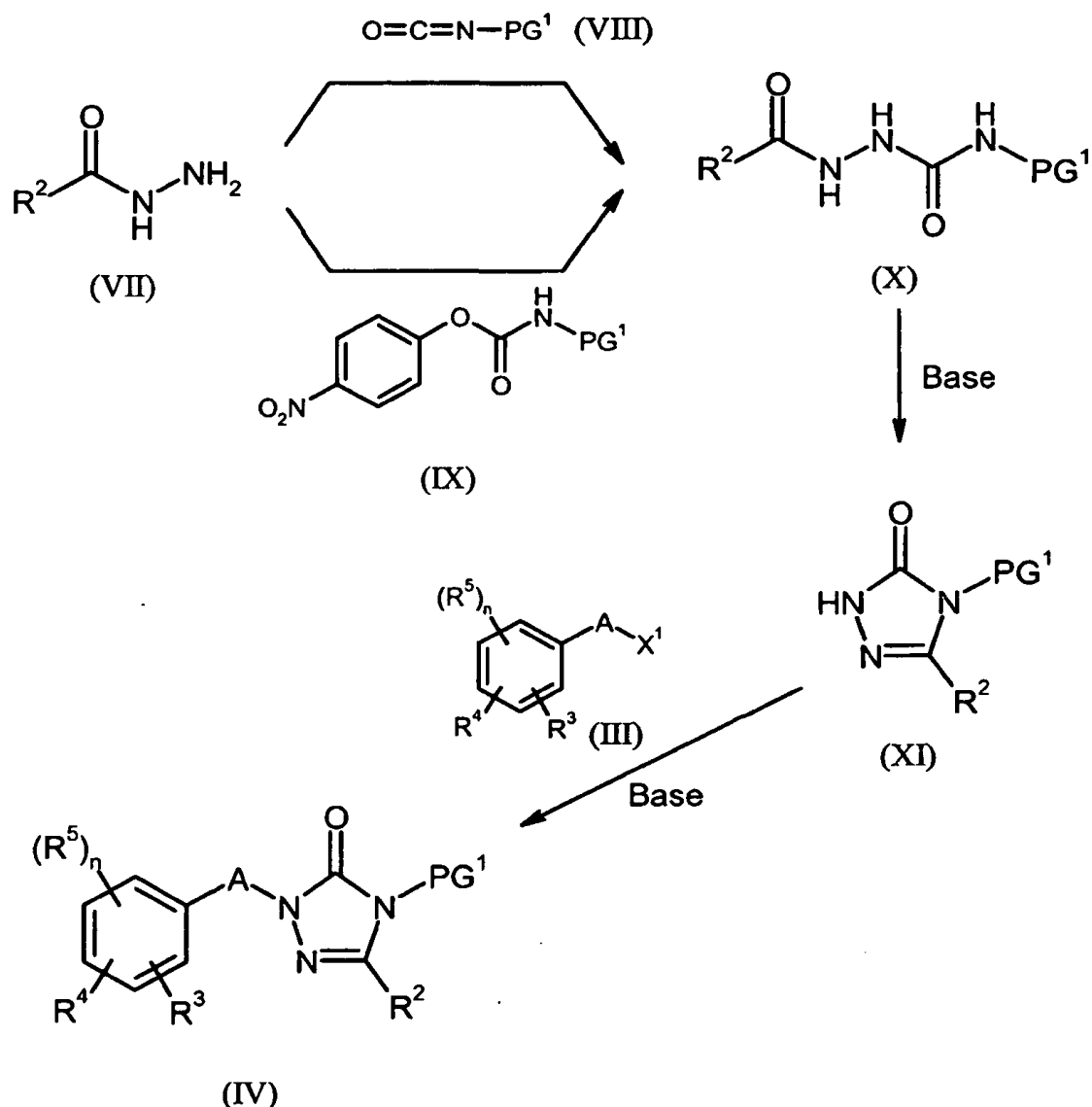
Esquema 5



El acoplamiento de amida se realiza en las condiciones de reacción mencionadas anteriormente.

5 Como agentes de halogenación son adecuados bromo elemental con ácido acético, 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína así como en particular *N*-bromosuccinimida (NBS), *N*-yodosuccinimida (NIS), dado el caso con adición de α,α' -azobis(isobutironitrilo) (AIBN) como iniciador.

10 Los compuestos de fórmula (IV) pueden prepararse, haciéndose reaccionar una hidrazida de fórmula (VII) con un isocianato de fórmula (VIII) o un carbamato de nitrofenilo de fórmula (IX) para dar un compuesto de fórmula (X), ciclándose éste a continuación con inducción de bases para dar una triazolona de fórmula (XI) y haciéndose reaccionar ésta con un compuesto (III) (esquema 4):

Esquema 4

Los compuestos de acuerdo con 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.

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

- Los compuestos de acuerdo con la invención son adecuados en particular para la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades cardiovasculares. En este contexto se mencionan como indicaciones objetivo a modo de ejemplo y preferentemente:
- 10 insuficiencia cardíaca aguda y crónica, hipertensión 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, hipertensión pulmonar arterial, espasmos de las arterias coronarias y arterias periféricas, trombosis, enfermedades
- 15 tromboembólicas, formación de edemas tales como, por ejemplo, edema pulmonar, edema cerebral, edema renal o edema condicionado por insuficiencia cardíaca, así como reestenosis tales como después de terapias por trombólisis, angioplastias transluminales percutáneas (PTA), angioplastias coronarias transluminales (PTCA), trasplantes de corazón y operaciones de bypass.

- En el sentido de la presente invención, el término insuficiencia cardíaca comprende también formas patológicas más específicas o relacionadas tales como insuficiencia ventricular derecha, insuficiencia ventricular izquierda,
- 20

- insuficiencia global, cardiomiopatía isquémica, cardiomiopatía dilatativa, anomalía cardíaca congénita, efecto de las válvulas cardíacas, insuficiencia cardíaca con anomalías 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, anomalías de las válvulas cardíacas combinadas, 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 de acuerdo con la invención son adecuados para su uso como diurético para el tratamiento de edemas y en trastornos de electrolitos, en particular en la hiponatremia hipervolémica y eurolémica.
- Los compuestos de acuerdo con 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 (SIADH).
- Además, los compuestos de acuerdo con la invención pueden usarse para la profilaxis y/o el tratamiento de cirrosis hepática, de ascitis, de diabetes mellitus y complicaciones diabéticas tales como, por ejemplo, neuropatía y nefropatía, de insuficiencia renal aguda y crónica así como de insuficiencia renal crónica.
- Además, los compuestos de acuerdo con la invención son adecuados para la profilaxis y/o el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central tales como estados de ansiedad y depresiones, de glaucoma así como de cáncer, en particular de tumores de pulmón.
- Además, los compuestos de acuerdo con 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 tales como, por ejemplo, feocromocitoma y apoplejía de las glándulas suprarrenales, enfermedades del intestino tales como, por ejemplo, enfermedad de Crohn y diarreas, o de trastornos de la menstruación tales como, por ejemplo, dismenorreas.
- Otro objetivo de la presente invención es el uso de los compuestos de acuerdo con la invención para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades, en particular de las enfermedades mencionadas anteriormente.
- Otro objeto de la presente invención son los compuestos de acuerdo con la invención para su uso en un procedimiento para el tratamiento y/o la profilaxis de insuficiencia cardíaca aguda y crónica, hiponatremia hipervolémica y eurolémica, cirrosis hepática, ascitis, edemas y del síndrome de la secreción inadecuada de ADH (SIADH).
- Otro objetivo de la presente invención es el uso de los compuestos de acuerdo con la invención para la preparación de un fármaco para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades, en particular de las enfermedades mencionadas anteriormente.
- Otro objetivo de la presente invención es un procedimiento para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades, en particular de las enfermedades mencionadas anteriormente, usando una cantidad eficaz de al menos uno de los compuestos de acuerdo con la invención.
- Los compuestos de acuerdo con la invención pueden usarse de manera individual o en caso necesario en combinación con otros principios activos. Otro objeto de la presente invención son fármacos que contienen al menos uno de los compuestos de acuerdo con la invención así como uno o varios principios activos adicionales, en particular para el tratamiento y/o la profilaxis de las enfermedades mencionadas anteriormente. Como principios activos de combinación adecuados para ello se mencionan a modo de ejemplo y preferentemente:
- nitratos orgánicos y donadores de NO, tales como por ejemplo nitroprusiato de sodio, nitroglicerina, mononitrato de isosorbida, dinitrato de isosorbida, molsidomina o SIN-I, así como NO por inhalación;
 - diuréticos, en particular diuréticos con acción sobre el asa de Henle así como tiazidas y diuréticos similares a tiazida;
 - compuestos de acción ionotrópica positiva, tales como por ejemplo glucósidos cardiacos (digoxina), agonistas betaadrenérgicos y dopaminérgicos tales como isoproterenol, adrenalina, noradrenalina, dopamina y dobutamina;
 - compuestos que inhiben la degradación de guanosín monofosfato cíclico (GMPc) y/o adenosín monofosfato cíclico (AMPc), tales como por ejemplo inhibidores de las fosfodiesterasas (PDE) 1, 2, 3, 4 y/o 5, en particular inhibidores de PDE 5, tales como sildenafil, vardenafil y tadalafil, así como inhibidores de PDE 3 tales como amrinona y milrinona;
 - péptidos natriuréticos, tales como por ejemplo "péptido natriurético auricular" (ANP, anaritida), "péptido natriurético de tipo B" o "péptido natriurético cerebral" (BNP, nesiritida), "péptido natriurético de tipo C" (CNP), así

como urodilatina;

- sensibilizadores del calcio, tales como a modo de ejemplo y preferentemente levosimendano;
- activadores de la guanilato ciclasa soluble independientes de NO y hemo, tales como en particular 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;
- estimuladores de la guanilato ciclasa independientes de NO pero dependientes de hemo, tales como en particular riociguat 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), tales como por ejemplo sivelestat o DX-890 (Reltran);
- compuestos que inhiben la cascada de transducción de señales, tales como por ejemplo inhibidores de tirosinacinasas, en particular sorafenib, imatinib, gefitinib y erlotinib;
- compuestos que influyen en el metabolismo energético del corazón, tales como a modo de ejemplo y preferentemente etomoxir, dicloroacetato, ranolazina o trimetazidina;
- agentes de acción antitrombótica, a modo de ejemplo y preferentemente del grupo de los inhibidores de la agregación de trombocitos, de los anticoagulantes o de las sustancias profibrinolíticas;
- principios activos que reducen la tensión arterial, a modo de ejemplo y preferentemente del grupo de los antagonistas de calcio, antagonistas de angiotensina AII, inhibidores de la ACE, inhibidores de vasopeptidasa, inhibidores de la endopeptidasa neutra, antagonistas de endotelina, inhibidores de renina, bloqueadores de receptores alfa, bloqueadores de receptores beta, antagonistas del receptor mineralocorticoide, inhibidores de Rho-cinasa; y/o
- principios activos que modifican el metabolismo lipídico, a modo de ejemplo y preferentemente del grupo de los agonistas del receptor tiroideo, inhibidores de la síntesis del colesterol tales como a modo de ejemplo y preferentemente inhibidores de la HMG-CoA-reductasa o de la síntesis de escualeno, de los inhibidores de ACAT, inhibidores de CETP, inhibidores de MTP, agonistas de PPAR-alfa, PPAR-gamma y/o PPAR-delta, inhibidores de la absorción de colesterol, inhibidores de lipasa, adsorbedores poliméricos del ácido biliar, inhibidores de la reabsorción del ácido biliar y antagonistas de lipoproteína(a).

En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un diurético, tal como a modo de ejemplo y preferentemente 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 preferentemente compuestos del grupo de los inhibidores de la agregación de trombocitos, de los anticoagulantes o de las sustancias profibrinolíticas.

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

En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un inhibidor de la trombina, tal como a modo de ejemplo y preferentemente ximelagatran, melagatran, bivalirudina o clexane.

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

En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un inhibidor del factor Xa, tal como a modo de ejemplo y preferentemente rivaroxabán (BAY 59-7939), DU-176b, apixabán, otamixabán, fidexabán, razaxabán, fondaparinux, idraparinux, PMD-3112, YM-150, KFA-1982, EMD-503982, MCM-17, MLN-1021, DX 9065a, DPC 906, JTV 803, SSR-126512 o SSR-128428.

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

En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un antagonista de vitamina K, tal como a modo de ejemplo y preferentemente cumarina.

- Por agentes que disminuyen la tensión arterial se entiende preferentemente compuestos del grupo de los antagonistas de calcio, antagonistas de angiotensina AII, inhibidores de la ACE, inhibidores de vasopectidasa, inhibidores de la endopeptidasa neutra, antagonistas de endotelina, inhibidores de renina, bloqueadores de receptores alfa, bloqueadores de receptores beta, antagonistas del receptor mineralocorticoide, inhibidores de Rho-cinasa así como de los diuréticos.
- En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un antagonista de calcio, tal como a modo de ejemplo y preferentemente nifedipino, amlodipino, verapamilo o diltiazem.
- En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un antagonista de la angiotensina AII, tal como a modo de ejemplo y preferentemente losartán, candesartán, valsartán, telmisartán o embursatán.
- En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un inhibidor de la ACE, tal como a modo de ejemplo y preferentemente enalapril, captopril, lisinopril, ramipril, delapril, fosinopril, quinopril, perindopril otrandopril.
- En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un inhibidor de la vasopectidasa o inhibidor de la endopeptidasa neutra (NEP), tal como a modo de ejemplo y preferentemente omapatrilat o AVE-7688.
- En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un antagonista de endotelina, tal como a modo de ejemplo y preferentemente bosentán, darusentán, ambrisentán o sitaxsentán.
- En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un inhibidor de renina, tal como a modo de ejemplo y preferentemente aliskiren, SPP-600 o SPP-800.
- En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un bloqueador de receptores alfa 1, tal como a modo de ejemplo y preferentemente prazosina.
- En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un bloqueador de receptores beta, tal como a modo de ejemplo y preferentemente propranolol, atenolol, timolol, pindolol, alprenolol, oxprenolol, penbutolol, bupranolol, metipranolol, nadolol, mepindolol, carazolol, sotalol, metoprolol, betaxolol, celiprolol, bisoprolol, carteolol, esmolol, labetalol, carvedilol, adaprolol, landiolol, nebivolol, epanolol o bucindolol.
- En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un antagonista del receptor mineralocorticoide, tal como a modo de ejemplo y preferentemente espironolactona, eplerenona, canrenona o canrenoato de potasio.
- En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un inhibidor de Rho-cinasa, tal como a modo de ejemplo y preferentemente fasudil, Y-27632, SLX-2119, BF-66851, BF-66852, BF-66853, KI-23095 o BA-1049.
- Por agentes que modifican el metabolismo lipídico se entiende preferentemente compuestos del grupo de los inhibidores de CETP, agonistas del receptor tiroideo, inhibidores de la síntesis del colesterol tales como inhibidores de la HMG-CoA-reductasa o de la síntesis de escualeno, de los inhibidores de ACAT, inhibidores de MTP, agonistas de PPAR-alfa, de PPAR-gamma y/o de PPAR-delta, inhibidores de la absorción de colesterol, adsorbedores poliméricos del ácido biliar, inhibidores de la reabsorción del ácido biliar, inhibidores de la lipasa así como de los antagonistas de la lipoproteína(a).
- En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un inhibidor de CETP, tal como a modo de ejemplo y preferentemente dalcetrapib, BAY 60-5521, anacetrapib o vacuna contra CETP (CETi-1).
- En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un agonista del receptor tiroideo, tal como a modo de ejemplo y preferentemente D-tiroxina, 3,5,3'-triiodotironina (T3), CGS 23425 o axitirome (CGS 26214).
- En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un inhibidor de la HMG-CoA-reductasa de la clase de las estatinas, tal como a modo de ejemplo y preferentemente lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina, rosuvastatina, cerivastatina o pitavastatina.
- En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un inhibidor de la síntesis de escualeno, tal como a modo de ejemplo y preferentemente BMS-

188494 o TAK-475.

En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un inhibidor de ACAT, tal como a modo de ejemplo y preferentemente avasimibe, melinamida, pactimibe, eflucimibe o SMP-797.

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

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

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

- 15 En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un inhibidor de la absorción de colesterol, tal como a modo de ejemplo y preferentemente ezetimiba, tiquesida o pamaquesida.

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

- 20 En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un adsorbedor polimérico del ácido biliar, tal como a modo de ejemplo y preferentemente colestiramina, colestipol, colesolvam, colestagel o colestimida.

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

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

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

Los compuestos de acuerdo con la invención pueden actuar sistémica y/o localmente. Para este fin pueden administrarse de manera adecuada, tal como por ejemplo por vía oral, parenteral, pulmonar, nasal, sublingual, lingual, bucal, rectal, dérmica, transdérmica, conjuntival, ótica o como implante o endoprótesis vascular.

- 35 Para estas vías de administración, los compuestos de acuerdo con la invención pueden administrarse en formas de administración adecuadas.

- 40 Para la administración oral son adecuadas formas de administración que suministran los compuestos de acuerdo con la invención de manera rápida y/o modificada, que actúan según el estado de la técnica, que contienen los compuestos de acuerdo con la invención en forma cristalina y/o amorfa y/o disuelta, tales como por ejemplo comprimidos (comprimidos recubiertos o no recubiertos, por ejemplo con recubrimientos gastrorresistentes o que se disuelven de manera retardada o insolubles, que controlan la liberación del compuesto de acuerdo con la invención), comprimidos que se disgregan rápidamente en la cavidad bucal o películas/oblas, películas/líofilizados, cápsulas (por ejemplo cápsulas de gelatina duras o blandas), grageas, gránulos, microgránulos, polvo, emulsiones, suspensiones, aerosoles o soluciones.

- 45 La administración parenteral puede efectuarse evitando una etapa de absorción (por ejemplo por vía intravenosa, intraarterial, intracardiaca, intraespinal o intralumbal) o insertando una absorción (por ejemplo por vía intramuscular, subcutánea, intracutánea, percutánea o intraperitoneal). Para la administración parenteral son adecuadas como formas de administración entre otras cosas preparaciones para inyección e infusión en forma de soluciones, suspensiones, emulsiones, líofilizados o polvos estériles.

- 50 Para los otros modos de administración son adecuadas por ejemplo formas farmacéuticas para inhalación (entre otros inhaladores de polvo, nebulizadores), pulverizaciones, soluciones o gotas nasales, comprimidos que van a aplicarse por vía lingual, sublingual o bucal, películas/oblas o cápsulas, supositorios, preparaciones óticas u oftálmicas, cápsulas vaginales, suspensiones acuosas (lociones, mezclas para agitar), suspensiones lipófilas, pomadas, cremas, sistemas terapéuticos transdérmicos (por ejemplo parches), leche, pastas, espumas, polvos dispersables, implantes o endoprótesis vasculares.

Se prefiere la administración oral o parenteral, especialmente la administración oral y la intravenosa.

Los compuestos de acuerdo con la invención pueden transformarse en las formas de administración mencionadas. Esto puede efectuarse de manera en sí conocida mediante mezclado con coadyuvantes inertes, no tóxicos, farmacéuticamente adecuados. A estos coadyuvantes pertenecen entre otros vehículos (por ejemplo celulosa microcristalina, lactosa, manitol), disolventes (por ejemplo polietilenglicoles líquidos), emulsionantes y agentes dispersantes o humectantes (por ejemplo dodecilsulfato de sodio, oleato de polioxisorbitano), aglutinantes (por ejemplo polivinilpirrolidona), polímeros sintéticos y naturales (por ejemplo albúmina), estabilizadores (por ejemplo antioxidantes tales como por ejemplo ácido ascórbico), colorantes (por ejemplo pigmentos inorgánicos tales como por ejemplo óxidos de hierro) y agentes correctores del sabor y/u olor.

- 5 En general ha resultado ventajoso administrar, en caso de administración parenteral, cantidades de aproximadamente 0,001 mg/kg a 1 mg/kg, preferentemente de aproximadamente 0,01 mg/kg a 1 mg/kg de peso corporal para lograr resultados eficaces. En caso de administración oral, la dosificación asciende a aproximadamente 0,01 mg/kg a 100 mg/kg, preferentemente de aproximadamente 0,01 mg/kg a 20 mg/kg y de manera muy especialmente preferente de 0,1 mg/kg a 10 mg/kg de peso corporal.
- 10 Aún así puede ser necesario dado el caso desviarse de las cantidades mencionadas, y concretamente dependiendo del peso corporal, vía de administración, comportamiento individual frente al principio activo, tipo de preparación y momento en o intervalo con el que se realiza la administración. Así puede ser suficiente en algunos casos pasar con menos de las cantidades mínimas mencionadas anteriormente, mientras que en otros casos debe superarse el límite anteriormente mencionado. En el caso de la administración de cantidades superiores puede ser recomendable distribuir éstas en administraciones individuales a lo largo del día.
- 15
- 20

Los ejemplos de realización siguientes explican la invención. La invención no está limitada a los ejemplos.

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

25 A. Ejemplos

Abreviaturas:

Alq	alquilo
Boc	terc-butoxicarbonilo
s a	singlete ancho (en RMN)
30 CI	ionización química (en EM)
DCI	ionización química directa (en EM)
DME	1,2-dimetoxietano
DMF	dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
35 d. t.	del teórico (en rendimiento)
EDC	(clorhidrato de) <i>N</i> '-(3-dimetilaminopropil)- <i>N</i> -etilcarbodiimida
EE	acetato de etilo
eq.	equivalente(s)
ESI	ionización por electropulverización (en EM)
40 FMOC	9-fluorenilmetoxycarbonilo
EM-CG	espectrometría de masas acoplada con cromatografía de gases
sat.	saturado
h	hora(s)
Hal	halógeno
45 HOBt	1-hidrox-1 <i>N</i> -benzotriazol hidratado
HPLC	cromatografía de líquidos de alta resolución, a alta presión
Conc.	concentrado
EM-CL	espectrometría de masas acoplada con cromatografía de líquidos
LDA	diisopropilamida de litio
50 LiHMDS	hexametildisilazano de litio
min	minuto(s)
EM	espectrometría de masas
RMN	espectrometría de resonancia nuclear
PG	grupo protector
55 rac	racémico / racemato
R _f	factor de retención (en cromatografía en capa fina en gel de sílice)
TA	temperatura ambiente
R _t	tiempo de retención (en HPLC)
TBTU	tetrafluoroborato de <i>O</i> -(benzotriazol-1-il)- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametiluronio

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

5 **Procedimientos de EM-CL, HPLC y EM-CG:**

Procedimiento 1 (HPLC):

Instrumento: HP 1100 con detección DAD; columna; Kromasil RP-18, 150 mm x 4,6 mm, 5 µm; eluyente A: 0,5 ml de ácido fosfórico (al 85 %)/l de agua, eluyente B: acetonitrilo; gradiente: 0 min 10 % de B, 1,0 min 10 % de B, 4,0 min 90 % de B, 5,0 min 90 % de B, 5,5 min 10 % de B, 6,0 min 10 % de B; flujo: 2,0 ml/min; horno: 30 °C; detección UV: 210 nm.

Procedimiento 2 (EM-CL):

Tipo de aparato de EM: Micromass ZQ; tipo de aparato de HPLC: Waters Alliance 2795; columna; Phenomenex Synergi 2,5 µ MAX-RP 100A Mercury 20 mm x 4 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %; gradiente: 0,0 min 90 % de A → 0,1 min 90 % de A → 3,0 min 5 % de A → 4,0 min 5 % de A → 4,01 min 90 % de A; flujo: 2 ml/min; horno: 50 °C; detección UV: 210 nm.

Procedimiento 3 (EM-CL):

Tipo de aparato de EM: Micromass ZQ; tipo de aparato 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 °C; detección UV: 210 nm.

Procedimiento 4 (EM-CL):

Instrumento: Micromass QuattroPremier 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 °C; flujo: 0,33 ml/min; detección UV: 210 nm.

Procedimiento 5 (HPLC preparativa):

Instrumento: bomba Abimed Gilson 305/306, módulo manométrico 806; columna; Grom-Sil 120 ODS-4HE 10 µm, 250 mm x 30 mm; eluyente: A = agua, B = acetonitrilo; gradiente: 0,0 min 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 columna: TA; detección UV: 210 nm.

Procedimiento 6 (EM-CL):

Instrumento: Micromass Quattro Micro MS con HPLC Agilent Serie 1100; 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 → 4,01 min 100 % de A (flujo 2,5 ml/min) → 5,00 min 100 % de A; horno: 50 °C; flujo: 2 ml/min; detección UV: 210 nm.

Procedimiento 7 (EM-CL):

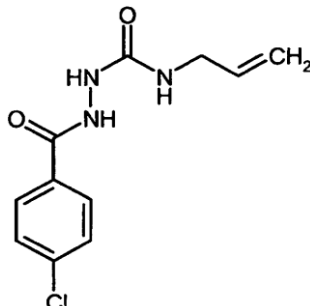
Tipo de aparato de EM: Waters ZQ; tipo de aparato de HPLC: Agilent 1100 Series; UV DAD; columna; Thermo Hypersil GOLD 3 µ 20 mm x 4 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %; gradiente: 0,0 min 100 % de A → 3,0 min 10 % de A → 4,0 min 10 % de A → 4,1 min 100 % de A (flujo 2,5 ml/min); horno: 55 °C; flujo: 2 ml/min; detección UV: 210 nm.

Procedimiento 8 (HPLC preparativa):

Columna; Grom-Sil 120 ODS-4HE, 10 µm, 250 mm x 30 mm; eluyente A: agua, eluyente 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 columna: TA; detección UV: 210 nm.

Compuestos de partida y productos intermedios:**Ejemplo 1A**

2-[(4-Clorofenil)carbonil]-N-(prop-2-en-1-il)hidrazincarboxamida



- 5 Se suspendieron 5,00 g (29,3 mmol) de 4-clorobencenocarbhidrazida en tetrahidrofurano seco (150 ml) a 50 °C, a continuación se añadieron gota a gota 2,63 ml (29,9 mmol) de alilisocianato disuelto en 110 ml tetrahidrofurano seco. Temporalmente se disolvió el material de partida completamente, entonces precipitó un precipitado fino. Se agitó durante 2 h a 50 °C. Tras enfriar hasta temperatura ambiente se mezcló con dietil éter. El sólido incoloro se separó por filtración con succión, se lavó con dietil éter y se secó a alto vacío. Se obtuvieron así 7,42 g (100 % d. t.) del compuesto objetivo.

10

HPLC [procedimiento 1] $R_t = 3,45$ minEM-CL [procedimiento 3] $R_t = 1,51$ min; EM [ESIpos]: $m/z = 254$ (M+H)⁺

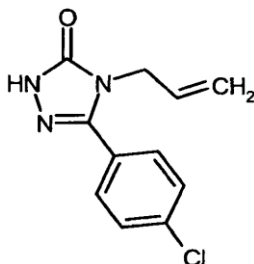
RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 3,60 - 3,70$ (m, 2H), 5,01 (dd, 1H), 5,14 (dd, 1H), 5,72 - 5,86 (m, 1H), 6,70 (s, 1H), 7,56 (d, 2H), 7,85 - 7,95 (m, 3H), 10,21 (s, 1H).

- 15 De manera análoga se obtuvo el siguiente compuesto:

N.º de ejemplo	Estructura	R_t de EM-CL [procedimiento]	R_t de HPLC [procedimiento]
2A		$R_t = 0,71$ min [4]; EM [ESIpos]: $m/z = 254$ (M+H) ⁺	$R_t = 3,332$ min [1]

Ejemplo 3A

5-(4-Clorofenil)-4-(prop-2-en-1-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



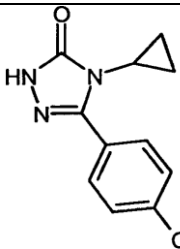
- 20 Se suspendieron 26,8 g (106 mmol) de 2-[(4-clorofenil)carbonil]-N-(prop-2-en-1-il)hidrazincarboxamida del ejemplo 1A en 210 ml de solución de hidróxido de sodio 3 M y se calentaron durante 20 h con reflujo. Tras el enfriamiento se ajustó con ácido clorhídrico semiconcentrado hasta pH 10. El sólido incoloro precipitado se separó por filtración con

succión, se lavó de manera neutra con agua y a continuación se deslió en metanol. La mezcla se liberó de partes constituyentes insolubles mediante filtración, el filtrado se concentró en un rotavapor con presión reducida y el residuo se secó a alto vacío. Se obtuvieron así 21,5 g (86,4 % d. t.) del compuesto deseado como sólido.

HPLC [procedimiento 1] $R_t = 3,80$ min;

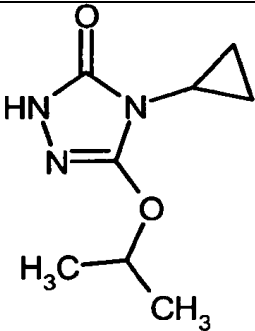
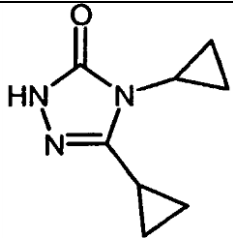
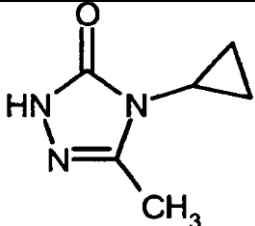
- 5 EM-CL [procedimiento 3] $R_t = 1,79$ min; EM [ESIpos]: $m/z = 254$ (M+H)⁺ RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 4,30-4,35$ (m, 2H), 4,91 (dd, 1H), 5,11 (dd, 1H), 5,76-5,90 (m, 1H), 7,58 (d, 2H), 7,65 (d, 2H), 12,05 (s, 1H).

De manera análoga se obtuvo el siguiente compuesto:

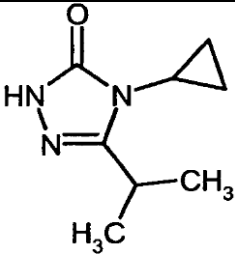
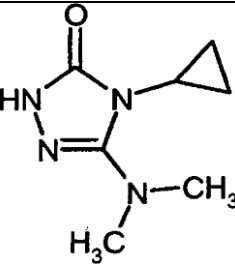
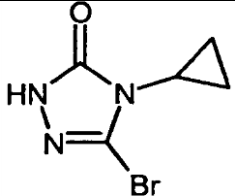
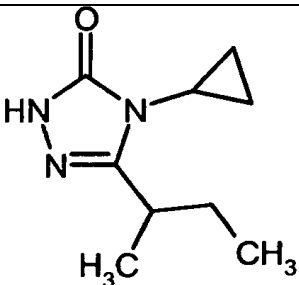
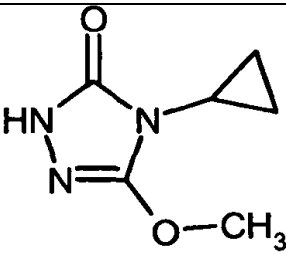
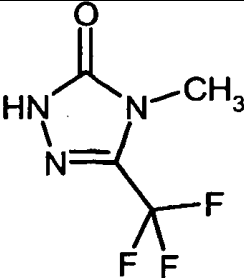
N.º de ejemplo	Estructura	R_t de EM-CL [procedimiento]	R_t de HPLC [procedimiento]
4A		$R_t = 1,85$ min [3]; EM [ESIpos]: $m/z = 236$ (M+H) ⁺	$R_t = 3,725$ min [1]

La síntesis de los siguientes compuestos de partida se ha descrito en las patentes mencionadas.

10

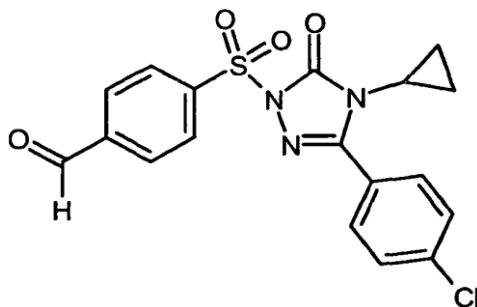
N.º de ejemplo	Estructura	Número de patente, ejemplo de patente [año]
5A		EP 703224 10 [1996]
6A		EP 422469 A2 II-36 [1991]
7A		EP 422469 A2 II-18 [1991]

(continuación)

N.º de ejemplo	Estructura	Número de patente, ejemplo de patente [año]
8A		EP 422469 A2 II-27 [1991]
9A		EP 422469 A2 II-91 [1991]
10A		EP 425948 II-3 [1991]
11A		EP 422469 A2 II-32 [1991]
12A		EP 507171 II-5 [1992]
13A		US 3780052 2 [1973]

Ejemplo 14A

4-[[3-(4-Clorofenil)-4-ciclopropil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]sulfonil]bencenocarbaldehído

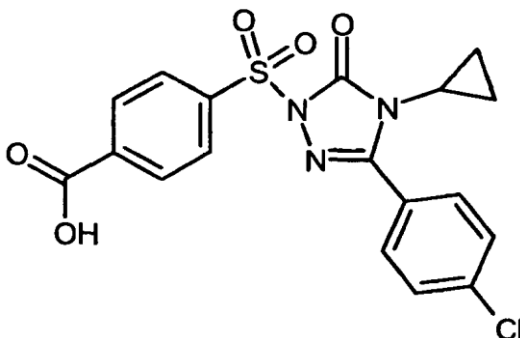


Se disolvieron 300 mg (1,27 mmol) del compuesto del ejemplo 4A en 3 ml de DMF y se mezclaron a 0 °C con 56 mg (1,40 mmol) de hidruro de sodio (al 60 % en aceite de parafina). Se agitó posteriormente durante 30 min a esta temperatura y a continuación se mezcló con 260 mg (1,27 mmol) de cloruro de 4-formilbencenosulfonilo. La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se dejó agitar posteriormente durante 12 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se mezcló con 15 ml de agua, el sólido precipitado se separó por filtración con succión, se lavó con algo de agua y se secó a alto vacío. Se obtuvieron así 351 mg (58 % d. t.) del compuesto objetivo.

EM-CL [procedimiento 3]: $R_t = 2,36$ min; EM [ESIpos]: $m/z = 404$ (M+H)⁺.

Ejemplo 15A

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



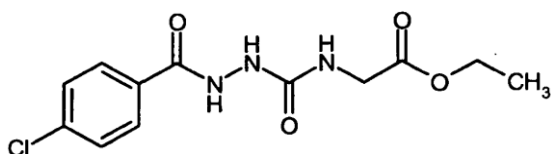
Se disolvieron 345 mg (0,73 mmol) del compuesto del ejemplo 14A así como 0,58 ml (5,45 mmol) de 2-metil-2-buteno en 3 ml de acetona y se mezclaron a TA con una solución de 376 mg (2,73 mmol) de dihidrogenofosfato de sodio 1-hidratado y 460 mg (4,07 mmol) de clorito de sodio en 9 ml de agua. Se agitó posteriormente durante 16 h a esta temperatura y a continuación se diluyó con 15 ml de agua así como 15 ml de acetato de etilo. Tras separar las fases se extrajo otra vez la fase acuosa con 15 ml de acetato de etilo, se lavaron las fases orgánicas combinadas con solución saturada de cloruro de sodio y se secaron sobre sulfato de magnesio. Tras filtración se concentró el disolvente y se secó el residuo a alto vacío. Se obtuvieron así 337 mg (104 % d. t.) del compuesto objetivo que se hizo reaccionar posteriormente sin purificación adicional.

EM-CL [procedimiento 3]: $R_t = 2,28$ min; EM [ESIpos]: $m/z = 419,9$ (M+H)⁺

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 0,68-0,76$ (m, 2H), 0,95- 1,02 (m, 2H), 2,88 (m, 1H), 7,48 (d, 2H), 7,70 (d, 2H), 8,23 (s, 4H).

Ejemplo 16A

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



Se dispuso una suspensión de 12,95 g (75,9 mmol) de 4-clorobenzohidrazida en 50 ml de THF seco a 50 °C y se mezcló gota a gota con una solución de 10,0 g (77,5 mmol) de 2-isocianato-acetato de etilo en 100 ml de THF seco.

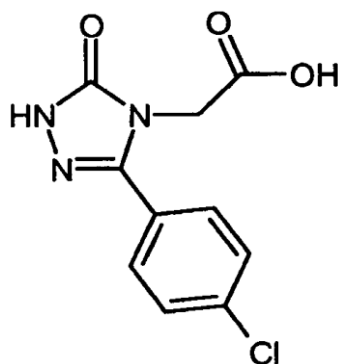
En primer lugar se formó una solución, después precipitó un precipitado. Tras finalizar la adición se agitó posteriormente la mezcla aún durante 2 h a 50 °C y entonces se dejó reposar durante la noche a TA. Los cristales se aislaron mediante filtración, se lavaron con poco dietil éter y se secaron a alto vacío. Se obtuvieron 21,43 g (89 % d. t.) del compuesto del título.

5 EM-CL [procedimiento 2]: $R_t = 1,13$ min; $m/z = 300$ ($M+H$)⁺

RMN-¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): $\delta = 1,19$ (t, 3H), 3,77 (d, 2H), 4,09 (q, 2H), 6,88 (s a, 1H), 7,57 (d, 2H), 7,91 (d, 2H), 8,21 (s, 1H), 10,29 (s, 1H).

Ejemplo 17A

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



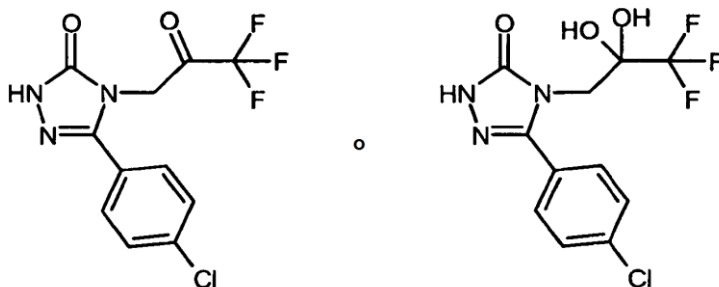
10 Se mezclaron 21,43 g (67,9 mmol) del compuesto del ejemplo 16A con 91 ml de solución de hidróxido de sodio 3 N y se calentaron durante la noche con reflujo. Tras enfriar hasta TA se ajustó la mezcla mediante adición lenta de ácido clorhídrico aproximadamente al 20 % hasta pH 1. El sólido precipitado se aisló mediante filtración, se lavó con agua y se secó a 60 °C a vacío. Se obtuvieron 17,55 g del compuesto del título en una pureza de aproximadamente el 88 % (90 % d. t.).

15 EM-CL [procedimiento 2]: $R_t = 0,94$ min; $m/z = 254$ ($M+H$)⁺

RMN-¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): $\delta = 4,45$ (s, 2H), 7,65-7,56 (m, 4H), 12,09 (s, 1H), 13,25 (s a, 1H).

Ejemplo 18A

20 5-(4-Clorofenil)-4-(3,3,3-trifluoro-2-oxopropil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (*forma de cetona*) o 5-(4-clorofenil)-4-(3,3,3-trifluoro-2,2-dihidroxipropil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (*forma de hidrato*)



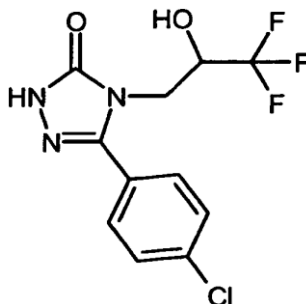
25 Se disolvieron 5,0 g (16,36 mmol) del compuesto del ejemplo 17A bajo argón en 200 ml de piridina y se mezclaron con 17,18 g (81,8 mmol) de anhídrido de ácido trifluoroacético. A este respecto aumentó la temperatura hasta aproximadamente 35 °C. Tras 30 min se separó la piridina en un rotavapor y se mezcló el residuo con 1,5 litros de ácido clorhídrico 0,5 N. Esta mezcla se calentó hasta 70 °C y entonces se filtró en el calor. El sólido se lavó con algo de agua. Todo el filtrado se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron sucesivamente con agua, solución saturada acuosa de hidrogenocarbonato de sodio y solución saturada acuosa de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se liberaron del disolvente en un rotavapor. El residuo se secó a alto vacío. Se obtuvieron 3,56 g (68 % d. t.) del compuesto del título en la forma de hidrato.

30 EM-CL [procedimiento 2]: $R_t = 1,51$ min; $m/z = 306$ ($M+H$)⁺ y 324 ($M+H$)⁺ (forma de cetona o forma de hidrato)

RMN-¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): $\delta = 3,98$ (s, 2H), 7,61 (d, 2H), 7,68 (s a, 2H), 7,72 (d, 2H), 12,44 (s, 1H).

Ejemplo 19A

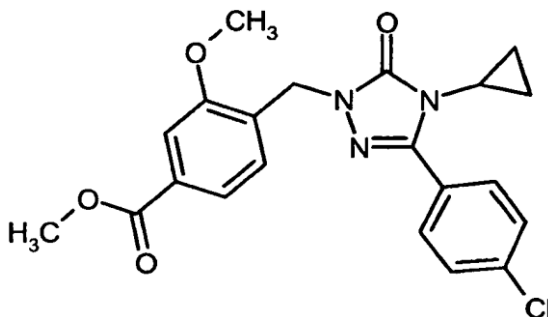
5-(4-Clorofenil)-4-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



Se disolvieron 3,56 g (11,0 mmol) del compuesto del ejemplo 18A en 100 ml de metanol y con enfriamiento con hielo se mezclaron con 3,75 g (99,5 mmol) de borohidruro de sodio. Tras 1,5 h se añadieron lentamente 200 ml de ácido clorhídrico 1 M. El metanol se separó en un rotavapor, el residuo se diluyó con 500 ml de agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada acuosa de hidrogenocarbonato de sodio y después con solución saturada acuosa de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se liberaron del disolvente en un rotavapor. El residuo se secó a alto vacío. Se obtuvieron 3,04 g (90 % d. t.) del compuesto del título.

EM-CL [procedimiento 6]: R_t = 1,80 min; m/z = 308 (M+H)⁺RMN-¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ = 3,77 (dd, 1H), 3,92 (dd, 1H), 4,34-4,23 (m, 1H), 6,85 (d, 1H), 7,62 (d, 2H), 7,75 (d, 2H), 12,11 (s, 1H).**Ejemplo 20A**

4-[[3-(4-Clorofenil)-4-ciclopropil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]metil]-3-metoxibencenocarboxilato de metilo

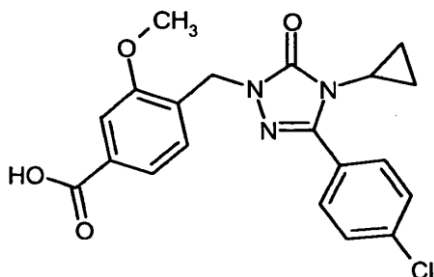


Se suspendieron 800 mg (3,39 mmol) de 5-(4-clorofenil)-4-ciclopropil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (preparación de acuerdo con el documento WO 2007/134862 ejemplo 36A) y 1,66 g (5,09 mmol) de carbonato de cesio en 10 ml de acetona y se mezclaron con 1,14 g (4,41 mmol) de 4-(bromometil)-3-metoxibencenocarboxilato de metilo. Se agitó durante 2 h a 60 °C. Se diluyó la suspensión con agua. Se extrajo dos veces con en cada caso 15 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se liberaron del disolvente en un rotavapor. Tras purificación mediante cromatografía ultrarrápida a través de gel de sílice mediante elución con ciclohexano / acetato de etilo (gradiente 4:1 → 1:1) se obtuvieron 910 mg (64 % d. t.) del compuesto objetivo.

EM-CL [procedimiento 4] R_t = 1,28 min; EM [ESIpos]: m/z = 414 (M+H)⁺RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 0,75- 0,83 (m, 2H), 1,00- 1,07 (m, 2H), 2,97-3,05 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 5,08 (s, 2H), 7,17 (d, 1H), 7,43 (d, 2H), 7,53 (s, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,68 (d, 2H).

Ejemplo 21A

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



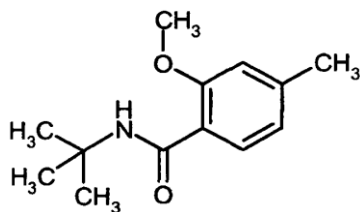
Se disolvieron 830 mg (2,01 mmol) del compuesto del ejemplo 20A en 10 ml de tetrahidrofurano/metanol (1:1) y se mezclaron con 2 ml de solución de hidróxido de sodio (4,01 mmol). Se agitó durante una hora a 80 °C. Se diluyó la solución de reacción con 10 ml de agua y se extrajo dos veces con en cada caso 15 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas no contenían producto y se descartaron. La fase de producto acuosa se acidificó con ácido clorhídrico 1 N y se separó por filtración el precipitado producido. El sólido se secó a alto vacío. Dado que la solución de hidróxido madre aún contenía mucho producto se concentró ésta en un rotavapor completamente. Así se obtuvieron conjuntamente 747 mg (93 % d. t.) del compuesto objetivo.

EM-CL [procedimiento 4] $R_t = 1,11$ min; ; EM [ESIpos]: $m/z = 400$ (M+H)⁺

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 0,77$ - $0,85$ (m, 2H), $1,01$ - $1,08$ (m, 2H), $2,99$ - $3,07$ (m, 1H), $3,92$ (s, 3H), $5,11$ (s, 2H), $7,17$ (d, 1H), $7,44$ (d, 2H), $7,54$ (s, 1H), $7,61$ (d, 1H), $7,70$ (d, 2H).

Ejemplo 22A

N-terc-Butil-2-metoxi-4-metilbenzamida

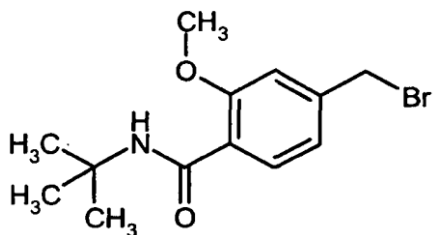


Se dispusieron 200 mg (1,24 mmol) de ácido 2-metoxi-4-benzoico en 3 ml de DMF y se mezclaron con 240 mg (1,57 mmol) de HOBt y con 277 mg (1,44 mmol) de EDC. Tras agitar durante 10 min a TA se añadieron 139 μ l (1,32 mmol) de 2-metilpropan-2-amina y se agitó posteriormente la mezcla durante 30 min a temperatura ambiente. A continuación se mezcló la solución de reacción con aproximadamente 5 ml de agua y se extrajo dos veces con en cada caso 10 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía [procedimiento 8]. Se obtuvieron 164 mg (62 % d. t.) del compuesto objetivo.

EM-CL [procedimiento 2] $R_t = 1,88$ min; EM [ESIpos]: $m/z = 222$ (M+H)⁺

Ejemplo 23A

4-(Bromometil)-N-terc-butil-2-metoxibenzamida



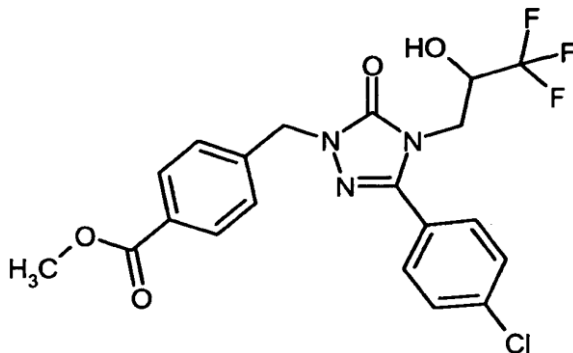
Se calentaron 160 mg (0,72 mmol) del compuesto del ejemplo 22A con 129 mg (0,72 mmol) de N-bromosuccinimida así como 12 mg (0,07 mmol) de 2,2'-azobis-2-metilpropanonitrilo en 5 ml de tetracloruro de carbono durante 16 h con reflujo. Tras enfriar hasta TA se diluyó con 10 ml de diclorometano y se lavó con 10 ml de agua. Se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó a continuación mediante cromatografía [procedimiento 8]. Se obtuvieron 103 mg (47% d. t.) del compuesto objetivo.

EM-CL [procedimiento 7] $R_t = 2,32$ min; EM [ESIpos]: $m/z = 300$ y 302 ($M+H$)⁺

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 1,45$ (s, 9H), 3,97 (s, 3H), 4,47 (s, 2H), 6,98 (d, 1H), 7,08 (dd, 1H), 7,75 (s a., 1H), 8,14 (d, 1H).

Ejemplo 24A

5 4-[[3-(4-Clorofenil)-5-oxo-4-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]metil]benzoato de metilo



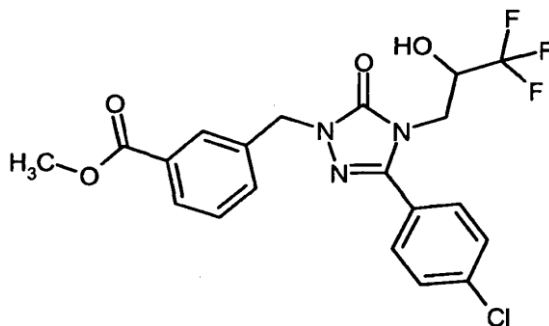
10 Se suspendieron 305 mg (0,99 mmol) del compuesto del ejemplo 19A y 355 mg (1,09 mmol) de carbonato de cesio en 10 ml de acetona y se mezclaron con 227 mg (0,99 mmol) de 4-(bromometil)benzoato de metilo. Se agitó durante 3 h a 50 °C. Se diluyó la suspensión con agua. Se extrajo dos veces con en cada caso 15 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se liberaron del disolvente en un rotavapor. Tras purificación mediante cromatografía ultrarrápida a través de gel de sílice mediante elución con ciclohexano/acetato de etilo (gradiente 10:1 → 2:1) se obtuvieron 284 mg (63 % d. t.) del compuesto objetivo.

EM-CL [procedimiento 4] $R_t = 1,28$ min; EM [ESIpos]: $m/z = 456$ ($M+H$)⁺

15 RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 3,91$ (s, 3H), 3,98 - 4,13 (m, 2H), 4,41 - 4,51 (m, 1H), 4,91 (d, 1H), 5,07 (s, 2H), 7,45 (d, 2H), 7,46 - 7,53 (m, 4H), 8,03 (d, 2H).

Ejemplo 25A

3-[[3-(4-Clorofenil)-5-oxo-4-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]metil]benzoato de metilo



20 De manera análoga al compuesto del ejemplo 24A se hicieron reaccionar 267 mg (0,87 mmol) del compuesto del ejemplo 19A con 199 mg (0,87 mmol) de 3-(bromometil)benzoato de metilo. Se obtuvieron 302 mg (76 % d. t.) del compuesto objetivo.

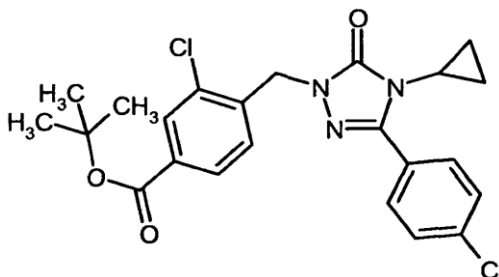
EM-CL [procedimiento 7] $R_t = 2,41$ min; EM [ESIpos]: $m/z = 456$ ($M+H$)⁺

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 3,91$ (s, 3H), 4,01 (dd, 1H), 4,09 (dd, 1H), 4,45 - 4,57 (m, 1H), 5,02 - 5,17 (m, 3H), 7,41 - 7,55 (m, 4H), 7,58 (d, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,98 (d, 1H).

25

Ejemplo 26A

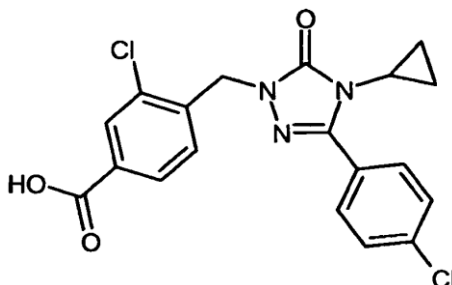
3-Cloro-4-[[3-(4-clorofenil)-4-ciclopropil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]metil]benzoato de terc-butilo



Se suspendieron 1,00 g (4,22 mmol) de 5-(4-clorofenil)-4-ciclopropil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (preparación de acuerdo con el documento WO 2007/134862, ejemplo 36A) y 2,07 g (6,37 mmol) de carbonato de cesio en 15 ml de acetona y se mezclaron con 1,69 g (5,52 mmol) de 4-(bromometil)-3-clorobenzoato de terc-butilo (preparación de acuerdo con el documento WO 2003/000692, ejemplo 4b). Se agitó 18 h a 50 °C. Se diluyó la suspensión con agua. Se extrajo dos veces con en cada caso 15 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se liberaron del disolvente en un rotavapor. Tras purificación mediante cromatografía ultrarrápida a través de gel de sílice mediante elución con ciclohexano/acetato de etilo (gradiente 9:1 → 3:2) se obtuvieron 1,41 g (53 % d. t.) del compuesto objetivo en una pureza del 74 %.

EM-CL [procedimiento 7] $R_t = 2,98$ min; EM [ESIpos]: $m/z = 460$ (M+H)⁺RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 0,75 - 0,83$ (m, 2H), 1,00 - 1,09 (m, 2H), 1,57 (s, 9H), 3,01 (spt, 1H), 5,16 (s, 2H), 7,24 - 7,28 (m, 1H), 7,41 - 7,47 (m, 2H), 7,65 - 7,71 (m, 2H), 7,84 (dd, 1H), 7,98 (d, 1H).**Ejemplo 27A**

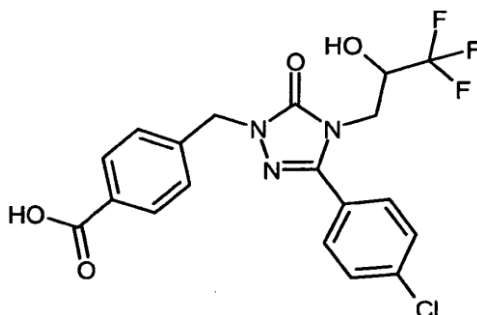
Ácido 3-cloro-4-[[3-(4-clorofenil)-4-ciclopropil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]metil]benzoico



Se disolvieron 1,38 g (3,00 mmol) del compuesto del ejemplo 26A en 10 ml de diclorometano y se mezclaron a TA con 3,0 ml (39 mmol) de ácido trifluoroacético y se agitaron durante 72 h a TA. La mezcla se concentró con presión reducida y se mezcló con 10 ml de tolueno y se concentró de nuevo. Este procedimiento se repitió aún 2 veces más. El residuo que queda se liberó del disolvente a alto vacío. Se obtuvieron 1,27 g (63 % d. t.) del compuesto objetivo con una pureza del 60 %.

EM-CL [procedimiento 2] $R_t = 1,85$ min; EM [ESIpos]: $m/z = 404$ (M+H)⁺**Ejemplo 28A**

Ácido 4-[[3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]metil]benzoico



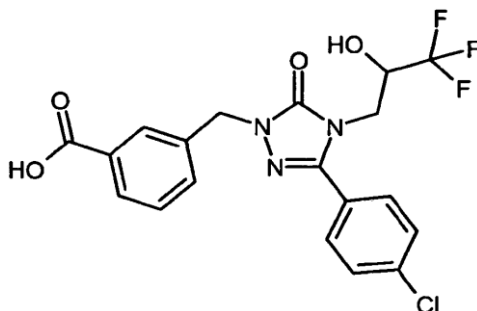
Se disolvieron 280 mg (0,61 mmol) del compuesto del ejemplo 24A en 4 ml de una mezcla 1:1 de metanol y THF y se mezclaron con 0,61 ml de solución de hidróxido de sodio 2 N. Se agitó durante 1 h a 80 °C. Para el procesamiento se mezcló con 5 ml de agua y se extrajo con 5 ml de acetato de etilo. La fase acuosa se acidificó con ácido clorhídrico 1 N hasta pH 1 y se extrajo dos veces con en cada caso 5 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se liberaron del disolvente en un rotavapor. Se obtuvieron 275 mg (100 % d. t.) del compuesto objetivo.

EM-CL [procedimiento 7] $R_t = 2,14$ min; EM [ESIpos]: $m/z = 442$ (M+H)⁺

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 3,84$ (dd, 1H), 3,96 - 4,03 (m, 1H), 4,24 - 4,36 (m, 1H), 5,08 (s, 2H), 7,42 (d, 2H), 7,60 - 7,64 (m, 2H), 7,75 (d, 2H), 7,93 (d, 2H).

Ejemplo 29A

Ácido 3-[[3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]metil]benzoico



De manera análoga al compuesto del ejemplo 28A se hicieron reaccionar 265 mg (0,58 mmol) del compuesto del ejemplo 25A. Se obtuvieron 250 mg (97 % d. t.) del compuesto objetivo.

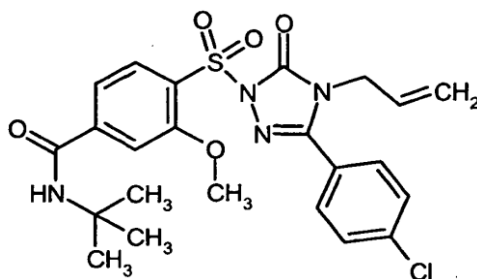
EM-CL [procedimiento 7] $R_t = 2,41$ min; EM [ESIpos]: $m/z = 456$ (M+H)⁺

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 3,84$ (dd, 1H), 4,00 (dd, 1H), 4,23 - 4,34 (m, 1H), 5,00 - 5,13 (m, 2H), 7,46 - 7,53 (m, 1H), 7,54 - 7,59 (m, 1H), 7,60 - 7,64 (m, 2H), 7,74 (d, 2H), 7,88 (d, 1H), 7,94 (s, 1H).

Ejemplos de realización:

Ejemplo 1

N-terc-Butil-4-[[3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-prop-2-en-1-il-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]sulfonil]-3-metoxibencenocarboxamida



Se suspendieron 231 mg (0,24 mmol) del compuesto del ejemplo 3A en 4 ml de tetrahidrofurano y se enfriaron hasta -78 °C. A esta suspensión se añadió con agitación 110 mg (0,981 mmol) de terc-butilato de potasio. Se dejó calentar la mezcla hasta temperatura ambiente, a este respecto se disolvió el sólido. La solución de reacción se agitó posteriormente durante 10 minutos a temperatura ambiente. A continuación se enfrió de nuevo hasta -78 °C. Se añadieron 300 mg (0,981 mmol) de cloruro de 4-(terc-butilcarbamoyl)-2-metoxibencenosulfonilo (preparación de acuerdo con Liotta *et. al.*, J. Org. Chem., 2001, 66,3653-3661), se separó el baño frío y se dejó reposar posteriormente durante la noche a temperatura ambiente. Se mezcló el residuo con agua. Se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se liberaron del disolvente en un rotavapor. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (procedimiento 6). Se obtuvieron así 275 mg (55 % d. t.) del compuesto objetivo.

EM-CL [procedimiento 4]: $R_t = 1,29$ min; EM [ESIpos]: $m/z = 505$ (M+H)⁺

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 1,47$ (s, 9H), 3,94 (s, 3H), 4,27 - 4,31 (m, 2H), 5,07 (d, 1H), 5,27 (d, 1H), 5,77 - 5,89 (m, 1H), 5,99 (s, NH), 7,22 - 7,28 (m, 1H), 7,41 - 7,46 (m, 2H), 7,49 - 7,55 (m, 3H), 8,16 (d, 1H).

De manera análoga se obtuvieron los siguientes compuestos (los ejemplos 3-11 son ejemplos de referencia):

N.º de ejemplo	Estructura	Producto de partida; rendimiento [% d. t.]	RMN- ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) EM-CL: R _t [procedimiento]
2		4A; 49 %	δ = 0,69-0,75 (m, 2H), 0,97-1,03 (m, 2H), 1,47 (s, 9H), 2,90 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 5,98 (s a, 1H), 7,22-7,26 (m, 1H), 7,46 (d, 2H), 7,51 (s, 1H), 7,68 (d, 2H), 8,16 (d, 1H). EM-CL [3]: R _t = 2,47 min; EM [ESIpos]: m/z = 505 (M+H) ⁺
3		5A; 78 %	δ = 0,91-0,99 (m, 4H), 1,31 (s, 3H), 1,32 (s, 3H), 1,48 (s, 9H), 2,58-2,64 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 4,95-5,05 (m, 1H), 6,01 (s a, 1H), 7,22 (dd, 1H), 7,50 (s, 1H), 8,08 (d, 1H). EM-CL [3]: R _t = 2,26 min; EM [ESIpos]: m/z = 453 (M+H) ⁺
4		6A; 53 %	δ = 0,98-1,11 (m, 8H), 1,47 (s, 9H), 1,81- 1,90 (m, 1H), 2,71- 2,78 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 6,01 (s a, 1H), 7,22 (dd, 1H), 7,48 (s, 1H), 8,08(d, 1H). EM-CL [3]: R _t = 2,08 min; EM [ESIpos]: m/z = 435 (M+H) ⁺
5		7A; 57 %	δ = 0,94-1,00 (m, 2H), 1,00-1,09 (m, 2H), 1,47 (s, 9H), 2,29 (s, 3H), 2,63-2,70 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 5,99 (s a, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,50 (s, 1H), 8,12 (d, 1H). EM-CL [5]: R _t = 0,97 min; EM [ESIpos]: m/z = 409 (M+H) ⁺
6		8A; 66 %	δ = 0,96-1,09 (m, 4H), 1,30 (d, 6H), 1,47 (s, 9H), 2,60-2,68 (m, 1H), 2,99-3,11 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 6,00 (s a, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,49 (s, 1H), 8,12 (d, 1H). EM-CL [5]: R _t = 1,12 min; EM [ESIpos]: m/z = 437 (M+H) ⁺

(continuación)

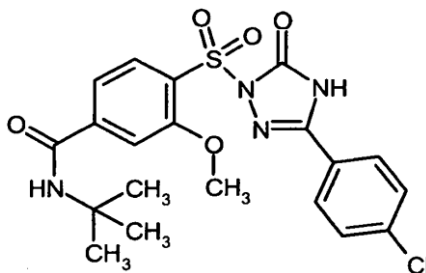
N.º de ejemplo	Estructura	Producto de partida; rendimiento [% d. t.]	RMN- ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) EM-CL: R _t [procedimiento]
7		9A; 67 %	δ = 0,95-1,02 (m, 2H), 1,02-1,11 (m, 2H), 1,48 (s, 9H), 2,67-2,74 (m, 1H), 2,85 (s, 6H), 3,93 (s, 3H), 6,04 (s a, 1H), 7,23 (dd, 1H), 7,49 (d, 1H), 8,07 (d, 1H). EM-CL [2]: R _t = 1,56 min; EM[ESIpos]: m/z = 438 (M+H) ⁺
8		10A; 80 %	δ = 1,01-1,14 (m, 4H), 1,48 (s, 9H), 2,67-2,74 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 5,98 (s a, 1H), 7,24 (dd, 1H), 7,52 (d, 1H), 8,11 (d, 1H). EM-CL [2]: R _t = 1,71 min; EM[ESIpos]: m/z = 473 (M+H) ⁺
9		11A; 68 %	δ = 0,88 (t, 3H), 0,94-1,09 (m, 4H), 1,27 (d, 3H), 1,47 (s, 9H), 1,54-1,67 (m, 1H), 1,75-1,88 (m, 1H), 2,58-2,65 (m, 1H), 2,84-2,94 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 6,00 (s a, 1H), 7,23 (dd, 1H), 7,49 (d, 1H), 8,12 (d, 1H). EM-CL [3]: R _t = 2,28 min; EM[ESIpos]: m/z = 251 (M+H) ⁺
10		12A; 73 %	δ = 0,92-1,02 (m, 4H), 1,48 (s, 9H), 2,59-2,66 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 6,01 (s a, 1H), 7,23 (dd, 1H), 7,50 (d, 1H), 8,08 (d, 1H). EM-CL [3]: R _t = 2,01 min; EM[ESIpos]: m/z = 425 (M+H) ⁺
11		13A; 55 %	δ = 1,48 (s, 9H), 3,35 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 5,98 (s a, 1H), 7,26 (dd, 1H), 7,53 (d, 1H), 8,15 (d, 1H). EM-CL [4]: R _t = 1,14 min; EM[ESIpos]: m/z = 437 (M+H) ⁺

(continuación)

N.º de ejemplo	Estructura	Producto de partida; rendimiento [% d. t.]	RMN- ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) EM-CL: R _t [procedimiento]
12		4A; 19 %	δ = 0,68- 0,76 (m, 2H), 0,95-1,03 (m, 2H), 1,40 (t, 3H), 2,82-2,89 (m, 1H), 4,42 (c, 2H), 7,46 (d, 2H), 7,68 (d, 2H), 8,19-8,25 (m, 4H). EM-CL [3]: R _t = 2,70 min; EM [ESIpos]: m/z = 448 (M+H) ⁺
13		4A; 16 %	δ = 0,71-0,78 (m, 2H), 0,98-1,06 (m, 2H), 2,63 (s, 3H), 2,87-2,95 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 7,08 (d, 1H), 7,46 (d, 2H), 7,70 (d, 2H), 8,28 (dd, 1H), 8,28 (d, 1H). EM-CL [3]: R _t = 2,30 min; EM [ESIpos]: m/z = 448 (M+H) ⁺

Ejemplo 14

N-terc-Butil-4-[[3-(4-clorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]sulfonyl]-3-metoxibencenocarboxamida



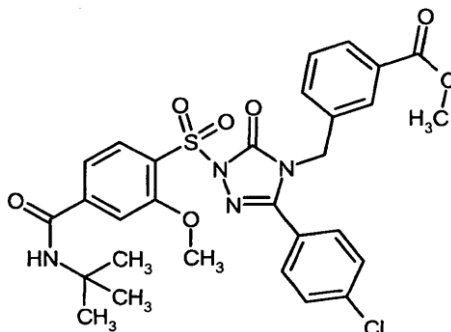
- 5 Se disolvieron 194 mg (0,384 mmol) de N-terc-butil-4-[[3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-prop-2-en-1-il-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]sulfonyl]-3-metoxibencenocarboxamida del ejemplo 1 bajo argón en 2 ml de dioxano desgasificado y se mezclaron 18 mg (0,015 mmol) de tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0), 29 µl (0,77 mmol) de ácido fórmico así como 134 µl (0,96 mmol) de trietilamina. Se agitó durante 2 h con reflujo. El dioxano se concentró en un rotavapor y el residuo del matraz se suspendió en metanol. Se filtró a través de tierra de diatomea, se lavó posteriormente con metanol y se eliminó el disolvente en un rotavapor. Se mezcló el residuo del matraz con acetato de etilo. Se lavó dos veces con agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se liberó del disolvente en un rotavapor. Tras purificación del residuo mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente de disolvente ciclohexano/acetato de etilo 1:1 hasta el 100 % de acetato de etilo) se obtuvieron 152 mg (85 % d. t.) del compuesto objetivo.

EM-CL [procedimiento 4] R_t = 1,16 min; ; EM [ESIpos]: m/z = 465 (M+H)⁺

- 15 RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,47 (s, 9H), 3,86 (s, 3H), 6,02 (s, NH), 7,24-7,28 (m, 1H), 7,42 (d, 2H), 7,47 (s, 1H), 7,77 (d, 2H), 8,13 (d, 1H).

Ejemplo 15

3-[[1-[[4-(terc-Butilcarbamoyl)-2-metoxifenil]sulfonyl]-3-(4-clorofenil)-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]metil]bencenocarboxilato de metilo



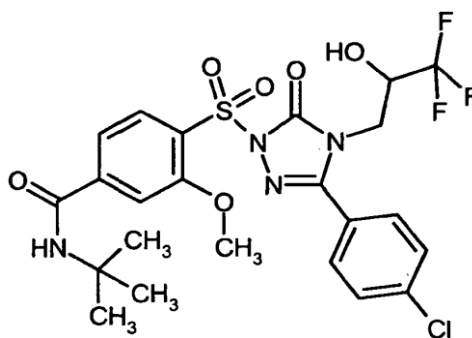
- 5 Se suspendieron 50 mg (0,108 mmol) de N-terc-butil-4-[[3-(4-clorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]sulfonyl]-3-metoxibencenocarboxamida del ejemplo 14 y 53 mg (0,161 mmol) de carbonato de cesio en 1 ml de dimetilformamida y se mezclaron con 32 mg (0,140 mmol) de 3-bromometil-benzoato de metilo. Se agitó durante la noche a 60 °C. Se diluyó la suspensión con agua. Se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se liberaron del disolvente en un rotavapor. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa [procedimiento 5]. Se obtuvieron así 40 mg (60 % d. t.) del compuesto objetivo.

EM-CL [procedimiento 3] $R_t = 2,67$ min; EM [ESIpos]: $m/z = 613$ (M+H)⁺

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 1,48$ (s, 9H), 3,90 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 4,89 (s, 2H), 5,99 (s, NH), 7,24-7,27(m, 1H), 7,28-7,34 (m, 3H), 7,38-7,42 (m, 3H), 7,54 (d, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,97 (d, 1H), 8,17 (d, 1H).

Ejemplo 16

- 15 N-terc-Butil-4-[[3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]sulfonyl]-3-metoxibencenocarboxamida



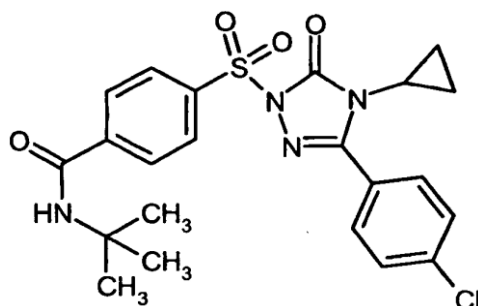
- 20 Se suspendieron 50 mg (0,108 mmol) de N-terc-butil-4-[[3-(4-clorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]sulfonyl]-3-metoxibencenocarboxamida del ejemplo 14 y 53 mg (0,161 mmol) de carbonato de cesio en 1 ml de dimetilformamida y se mezclaron con 26 μ l (0,161 mmol) de 3-bromo-1,1,1-trifluoro-2-propanol. Se agitó durante 8 horas a 75 °C. Se diluyó la suspensión con solución acuosa saturada de cloruro de amonio. Se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se liberaron del disolvente en un rotavapor. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa [procedimiento 5]. Se obtuvieron así 22 mg (36 % d. t.) del compuesto objetivo.

- 25 EM-CL [procedimiento 4] $R_t = 1,30$ min; EM [ESIpos]: $m/z = 577$ (M+H)⁺

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 1,47$ (s, 9H), 3,87-3,97 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 4,40-4,59 (s, 2H), 6,04 (s, NH), 7,21-7,28 (m, 1H), 7,44-7,52 (m, 3H), 7,60 (d, 2H), 8,12 (d, 1H).

Ejemplo 17

N-terc-Butil-4-[[3-(4-clorofenil)-4-ciclopropil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]sulfonil]bencenocarboxamida



Se dispusieron 50 mg (0,113 mmol) del compuesto del ejemplo 15A en 1 ml de DMF y se mezclaron con 18 mg (0,136 mmol) de 1-hidroxil-1H-benzotriazol hidratado y con 28 mg (0,147 mmol) de clorhidrato de N'-(3-dimetilaminopropil)-N-etilcarbodiimida. Tras agitar durante 10 min a TA se añadió 2-metilpropano-2-amina (13,1 μ l, 0,124 mmol) y se agitó posteriormente la mezcla durante la noche a temperatura ambiente. A continuación se diluyó la solución de reacción con metanol y se purificó mediante HPLC preparativa [procedimiento 5]. Se obtuvieron así 13 mg (24 % d. t.) del compuesto objetivo.

10 EM-CL [procedimiento 3]: R_t = 2,53 min; EM [ESIpos]: m/z = 475 (M+H)⁺

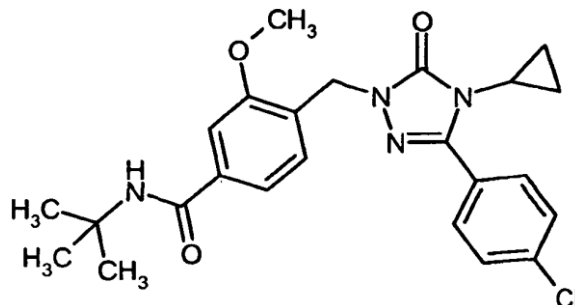
RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 0,68 - 0,74 (m, 2 H), 0,94 - 1,02 (m, 2 H), 1,47 (s, 9 H), 2,85 (dt, 1 H), 5,93 (s a, 1 H), 7,46 (d, 2 H), 7,67 (d, 2 H), 7,87 (d, 2 H), 8,19 (d, 2 H).

De manera análoga se obtuvieron los siguientes compuestos:

N.º de ejemplo	Estructura	Producto de partida; rendimiento [% d. t.]	RMN- ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) EM-CL: R_t [procedimiento]
18		15A; 18 %	δ = 0,67 - 0,76 (m, 2H), 0,94 - 1,03 (m, 2H), 1,82 (s, 6 H), 2,81- 2,89 (m, 1 H), 6,48 (s a, 1 H), 7,43 - 7,59 (m, 4 H), 7,59 - 7,73 (m, 4 H), 7,92 (d, 2 H), 8,23 (d, 2 H). EM-CL [2]: R_t = 2,50 min; EM [ESIpos]: m/z = 605 (M+H) ⁺
19		15A; 20 %	δ = 0,66 - 0,74 (m, 2H), 0,94 - 1,02 (m, 2H), 1,61 (d, 3 H), 2,80- 2,89 (m, 1 H), 5,59 (qt, 1 H), 6,52 (d, 1 H), 7,36 - 7,43 (m, 1 H), 7,46 (d, 2 H), 7,57 (d, 2 H), 7,62 - 7,75 (m, 3 H), 7,93 (d, 2 H), 8,19 (d, 2 H). EM-CL [3]: R_t = 2,75 min; EM [ESIpos]: m/z = 591 (M+H) ⁺

Ejemplo 20

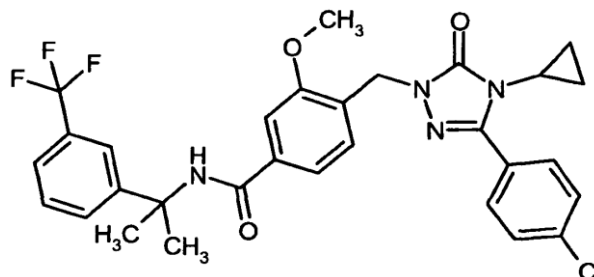
N-terc-Butil-4-[[3-(4-clorofenil)-4-ciclopropil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]metil]-3-metoxibencenocarboxamida



- 5 Se dispusieron 50 mg (0,13 mmol) del compuesto del ejemplo 21A en 1 ml de DMF y se mezclaron con 20 mg (0,15 mmol) de HOBt y con 31 mg (0,16 mmol) de EDC. Tras agitar durante 10 min a TA se añadieron 14,5 μ l (0,14 mmol) de 2-metilpropano-2-amina y se agitó posteriormente la mezcla durante 16 h a temperatura ambiente. A continuación se diluyó la solución de reacción con aproximadamente 5 ml de agua y se filtró el precipitado que precipitaba y se lavó con agua. Tras secar a vacío se obtuvieron 37 mg (66 % d. t.) del compuesto objetivo.
- 10 EM-CL [procedimiento 2] R_t = 2,03 min; EM [ESIpos]: m/z = 455 (M+H)⁺
- RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 0,74-0,80 (m, 2H), 0,99-1,06 (m, 2H), 1,46 (s, 9H), 2,96-3,03 (m, 1 H), 3,90 (s, 3H), 5,06 (s, 2H), 5,91 (s a, 1H), 7,09 (dd, 1H), 7,16 (d, 2H), 7,38 (d, 1 H), 7,43 (d, 2H), 7,67 (d, 2H).

Ejemplo 21

- 15 4-[[3-(4-Clorofenil)-4-ciclopropil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]metil]-3-metoxi-N-{2-[3-(trifluorometil)fenil]propan-2-il}benzamida



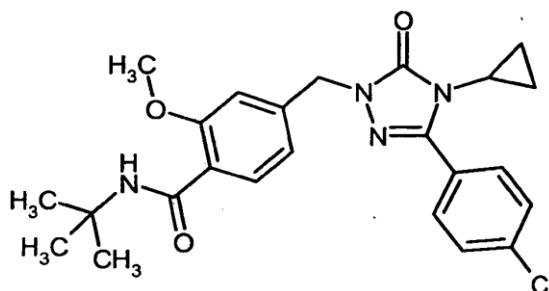
De manera análoga al compuesto del ejemplo 20 se obtuvieron a partir de 50 mg (0,13 mmol) del compuesto del ejemplo 21A 61 mg (83 % d. t.) del compuesto objetivo.

EM-CL [procedimiento 2] R_t = 2,40 min; EM [ESIpos]: m/z = 585 (M+H)⁺

- 20 RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 0,75-0,80 (m, 2H), 1,00-1,07 (m, 2H), 1,80 (s, 6H), 3,00 (spt, 1H), 3,88 (s, 3H), 5,07 (s, 2H), 6,43 (s, 1H), 7,17-7,23 (m, 2H), 7,37 (s, 1H), 7,41-7,51 (m, 4H), 7,61 (d, 1H), 7,63-7,69 (m, 3H).

Ejemplo 22

N-terc-Butil-4-[[3-(4-clorofenil)-4-ciclopropil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]metil]-2-metoxibenzamida



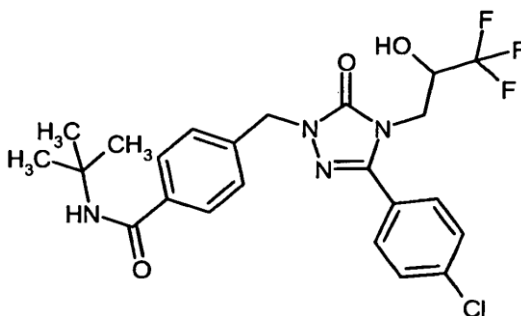
Se disolvieron 70 mg (0,30 mmol) de 5-(4-clorofenil)-4-ciclopropil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (preparación de acuerdo con el documento WO 2007/134862, ejemplo 36A) en 3 ml de DMF y se mezclaron con 194 mg (0,59 mmol) de carbonato de cesio así como 98 mg (0,33 mmol) del compuesto del ejemplo 23A. Se agitó posteriormente durante 16 h a 70 °C. Tras enfriar hasta TA se liberó la mezcla bruta de las partes constituyentes insolubles mediante filtración y se purificó directamente mediante cromatografía [procedimiento 8]. Se obtuvieron 89 mg (66 % d. t.) del compuesto objetivo.

EM-CL [procedimiento 2] $R_t = 2,12$ min; EM [ESIpos]: $m/z = 455$ (M+H)⁺

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 0,72-0,78$ (m, 2H), 0,99-1,05 (m, 2H), 1,44 (s, 9H), 2,94-3,01 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 4,98 (s, 2H), 7,03 (s, 1H), 7,09 (d, 1H), 7,44 (d, 2H), 7,65 (d, 2H), 7,76 (s a, 1H), 8,13 (d, 1H).

Ejemplo 23

N-terc-Butil-4-[[3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]metil]benzamida



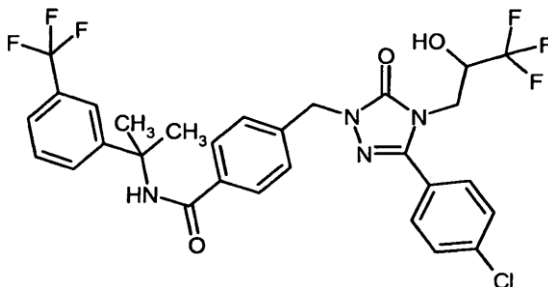
Se dispusieron 50 mg (0,11 mmol) del compuesto del ejemplo 28A en 1 ml de DMF y se mezclaron con 18 mg (0,14 mmol) de HOBt y con 28 mg (0,15 mmol) de EDC. Tras agitar durante 10 min a TA se añadieron 13 μ l (0,12 mmol) de 2-metilpropano-2-amina y se agitó la mezcla durante 16 h a temperatura ambiente. A continuación se mezcló la solución de reacción con aproximadamente 3 ml de agua y se extrajo dos veces con en cada caso 5 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía [procedimiento 8]. Se obtuvieron 31 mg (55 % d. t.) del compuesto objetivo.

EM-CL [procedimiento 4] $R_t = 1,29$ min; EM [ESIpos]: $m/z = 497$ (M+H)⁺

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 1,46$ (s, 9H), 3,95 - 4,09 (m, 2H), 4,40 - 4,50 (m, 1H), 4,98 - 5,14 (m, 3H), 5,93 (s, 1H), 7,40 (d, 2H), 7,44 - 7,53 (m, 4H), 7,65 (d, 2H).

Ejemplo 24

4-[[3-(4-Clorofenil)-5-oxo-4-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]metil]-N-{2-[3-(trifluorometil)fenil]propan-2-il}benzamida



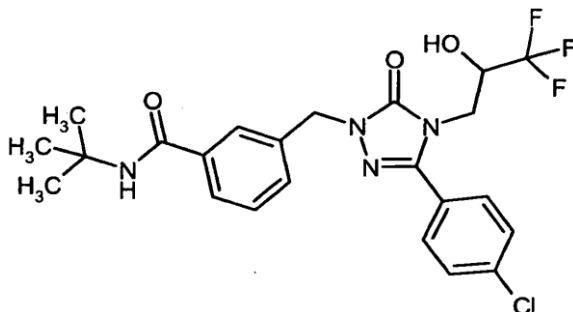
De manera análoga al compuesto del ejemplo 23 se obtuvieron a partir de 50 mg (0,11 mmol) del compuesto del ejemplo 28A 28 mg (40 % d. t.) del compuesto objetivo.

EM-CL [procedimiento 4] $R_t = 1,46$ min; EM [ESIpos]: $m/z = 627$ (M+H)⁺

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 1,80$ (s, 6H), 3,94 - 4,08 (m, 2H), 4,37 - 4,49 (m, 1H), 4,99 - 5,13 (m, 3H), 6,45 (s, 1H), 7,38 - 7,54 (m, 8H), 7,60 (d, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,69 (d, 2H).

Ejemplo 25

N-terc-Butil-3-[[3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]metil]benzamida



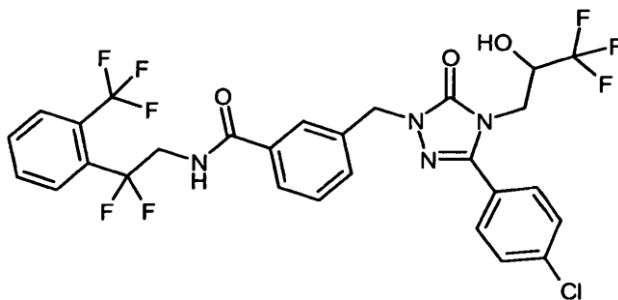
- 5 De manera análoga al compuesto del ejemplo 23 se obtuvieron a partir de 50 mg (0,11 mmol) del compuesto del ejemplo 29A 49 mg (87 % d. t.) del compuesto objetivo.

EM-CL [procedimiento 4] $R_t = 1,30$ min; EM [ESIpos]: $m/z = 497$ (M+H)⁺

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 1,44$ (s, 9H), 3,96 (dd, 1H), 4,06 - 4,14 (m, 1H), 4,54 - 4,65 (m, 1H), 5,00 y 5,24 (2d, 2H), 5,98 (d, 1H), 6,01 (s, 1H), 7,33 - 7,53 (m, 6H), 7,59 (d, 2H).

Ejemplo 26

3-[[3-(4-Clorofenil)-5-oxo-4-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]metil]-N-{2,2-difluoro-2-[2-(trifluorometil)fenil]etil}benzamida



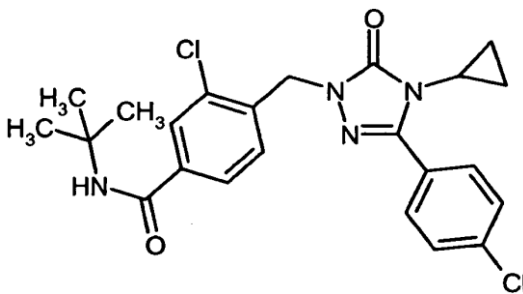
- 15 De manera análoga al compuesto del ejemplo 23 se obtuvieron a partir de 41 mg (0,09 mmol) del compuesto del ejemplo 29A 40 mg (68 % d. t.) del compuesto objetivo.

EM-CL [procedimiento 4] $R_t = 1,41$ min; EM [ESIpos]: $m/z = 649$ (M+H)⁺

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 3,97$ (dd, 1H), 4,04 - 4,25 (m, 3H), 4,46 - 4,60 (m, 1H), 5,02 y 5,19 (2d, 2H), 5,41 (d, 1H), 6,62 (t, 1H), 7,39 - 7,49 (m, 3H), 7,50 - 7,71 (m, 8H), 7,82 (d, 1H).

Ejemplo 27

- 20 N-terc-Butil-3-cloro-4-[[3-(4-clorofenil)-4-ciclopropil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]metil]benzamida



De manera análoga al compuesto del ejemplo 23 se obtuvieron a partir de 88 mg (aproximadamente 0,13 mmol) del compuesto del ejemplo 27A 9 mg (15 % d. t.) del compuesto objetivo.

EM-CL [procedimiento 4] $R_t = 1,35$ min; EM [ESIpos]: $m/z = 459$ y 461 (M+H)⁺

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 0,75 - 0,82 (m, 2H), 1,00 - 1,08 (m, 2H), 1,45 (s, 9H), 3,01 (spt, 1H), 5,15 (s, 2H), 5,85 (s a, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,44 (d, 2H), 7,56 (dd, 1H), 7,67 (d, 2H), 7,73 (d, 1H).

B. Evaluación de la actividad farmacológica

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

5 Abreviaturas:

EDTA	ácido etilendiamintetraacético
DMEM	medio Eagle modificado por Dulbecco
FCS	suero bovino fetal
HEPES	ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazinetanosulfónico
10 SmGM	medio de crecimiento de células del músculo liso
Tris-HCl	clorhidrato de 2-amino-2-(hidroximetil)-1,3-propanodiol
UtSMC	células del músculo liso uterino

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

15 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 actividad 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, 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 aecurina 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 de manera estable 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 de manera estable con otro gen que codifica la proteína G_{α16} promiscua (Amatruda T.T., Steele D.A., Slepak V.Z., Simon M.I., Proc. Na. Acad. Sci. USA 88 (1991), 5587-5591), o bien independientemente o 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 expresados de manera recombinante con una liberación intracelular de iones calcio que puede cuantificarse por la luminiscencia de aecurina resultante con un luminómetro adecuado (Milligan G., Marshall F., Rees S., Trends in Pharmac. Sci. 17 (1996) 235-237).

30 Desarrollo de la prueba: las células se sembraron el día antes de la prueba en medio de cultivo (DMEM, 10 % de FCS, 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 °C). El día de la prueba, el medio de cultivo se cambia por una solución de Tyrode (cloruro de sodio 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 contiene el cofactor coelenterazina (50 µM) y la placa de microtitulación se incuba a continuación durante otras 3-4 horas. Las sustancias de prueba se disponen en distintas concentraciones durante 10 a 20 minutos en los pocillos de la placa de microtitulación antes de que se añada el agonista [Arg8]-vasopresina y la señal de luz resultante se mide inmediatamente en el luminómetro. El cálculo de los valores de CI₅₀ se realiza con ayuda del programa informático GraphPad PRISM (versión 3.02).

40 En la siguiente tabla se indican valores de CI₅₀ representativos para los compuestos de acuerdo con la invención en la línea celular transfectada con el receptor V1a o V2 humano (los ejemplos 3 y 11 son ejemplos de referencia):

Tabla 1:

N.º de ejemplo	CI ₅₀ hV1a [µM]	CI ₅₀ hV2 [µM]
1	5,5	0,003
2	3,7	0,003
3	>25	0,013
7	>25	0,007
13	3,5	0,29
14	> 25	0,009
17	7,1	0,004
20	15,2	0,004
22	0,87	0,22
27	4,2	0,027

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 puede detectarse 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 FCS y 1 % de solución de penicilina/estreptomicina (Invitrogen, nº de cat. 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 °C). Después de 24 horas, en cada tres pocillos (triplicado) se añaden solución de vehículo (control negativo), solución de vasopresina acetato de [Arg8]-vasopresina (Sigma, nº de cat. V9879) o sustancias de prueba (disueltas en vehículo de agua con 20 % en volumen de etanol) y solución de vasopresina. En el cultivo celular, la concentración de vasopresina final es 0,05 µM. La solución de la sustancia de prueba se añade en pequeños volúmenes al 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 separa por filtración 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 ADNasa (Invitrogen, nº de cat. 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 de acuerdo con los protocolos de trabajo de los fabricantes de los reactivos de prueba. Los conjuntos de cebadores para la RT-PCR se seleccionan 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 la determinación de 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 el formato de placas de microtitulación de 96 pocillos o 384 pocillos de acuerdo con las instrucciones de funcionamiento. 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 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” 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 de sodio 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, por el segundo acceso venoso se administran las sustancias de prueba. Para la determinación de la tensión arterial sistólica se liga un catéter de presión (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, al animal de experimentación se le 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 de sodio 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 de acuerdo con la invención producen después de la administración intravenosa en comparación con los controles con disolvente una inhibición del aumento de la tensión arterial provocado por la arginina-vasopresina.

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

Se mantienen ratas Wistar (220-400 g de peso corporal) con acceso libre a pienso (altromina) y agua potable. Durante el ensayo, 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 ensayo, 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 los ensayos de las sustancias se realizan en paralelo el mismo día. Los grupos control y los grupos con dosis de sustancia están constituidos respectivamente

por 4 a 8 animales. Durante el ensayo, 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 se mide la concentración de iones sodio o potasio excretados en la orina por medio procedimientos convencionales de fotometría de llama. Para obtener una cantidad de orina suficiente, a los animales se les introduce al inicio del ensayo 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 ensayo y después del fin del ensayo.

Los compuestos de acuerdo con la invención producen tras administración por vía oral un aumento de la excreción de orina en comparación con los animales control, que se basa esencialmente en un aumento de la excreción de agua (acuarexis).

B-5. Prueba *in vivo* para la detección de la acción cardiovascular: estudios hemodinámicos en perros anestesiados

Se anestesian perros macho o hembra cruzados (Mongrels, Marshall BioResources, EE.UU.) con un peso entre 20 y 30 kilogramos con pentobarbital (30 mg/kg, iv, Narcoren®, Merck, Alemania) para las intervenciones quirúrgicas y las citas de estudio hemodinámico 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 del primer ensayo de fármacos = (inicio del ensayo) 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 hace avanzar 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 del primer ensayo de fármacos) se activa el marcapasos anteriormente mencionado y el corazón se estimula con una frecuencia de 220 latidos por minuto.

Los propios experimentos para el ensayo de fármacos 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 el ensayo de las sustancias farmacológicas.

Las señales primarias se amplifican dado el caso (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 de ensayo, se procesan digitalmente por este software y se promedian durante 30 s.

5 **C. Ejemplos de realización para composiciones farmacéuticas**

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

Comprimido:

Composición:

- 10 100 mg del compuesto de acuerdo con 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 convexidad 12 mm.

Preparación:

- 15 La mezcla del compuesto de acuerdo con la invención, lactosa y almidón se granula con una solución al 5 % (p/p) de PVP en agua. El granulado se mezcla después del secado con el estearato de magnesio durante 5 minutos. Esta mezcla se comprime con una máquina prensadora de comprimidos habitual (véase anteriormente el formato del comprimido). Como norma para la operación de prensado se usa una fuerza de prensado de 15 kN.

Suspensión administrable por vía oral:

- 20 **Composición:**

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

Una dosis individual de 100 mg del compuesto de acuerdo con la invención corresponde a 10 ml de suspensión oral.

Preparación:

- 25 Se suspende el Rhodigel en etanol, se añade el compuesto de acuerdo con la invención a la suspensión. Con agitación se realiza la adición de agua. Se agita durante aproximadamente 6 h hasta que termina el hinchamiento de Rhodigel.

Solución administrable por vía oral:

Composición:

- 30 500 mg del compuesto de acuerdo con la invención, 2,5 g de polisorbato y 97 g de polietilenglicol 400. Una dosis individual de 100 mg del compuesto de acuerdo con la invención corresponde a 20 g de solución oral.

Preparación:

El compuesto de acuerdo con la invención se suspende en la mezcla de polietilenglicol y polisorbato con agitación. El procedimiento de agitación se continúa hasta la solución completa del compuesto de acuerdo con la invención.

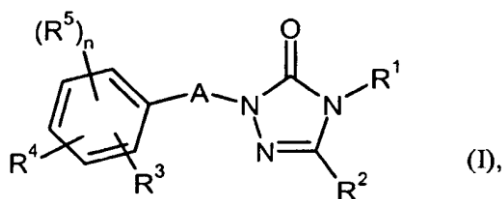
- 35 **Solución i.v.:**

El compuesto de acuerdo con la invención se disuelve en una concentración por debajo de la solubilidad de saturación en un disolvente fisiológicamente compatible (por ejemplo solución de cloruro de sodio 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 libres de pirógenos.

40

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (I)



en la que

- 5 A representa -CH₂- o -SO₂-,
 R¹ representa hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), alquenilo (C₂-C₆), alquinilo (C₂-C₆) o cicloalquilo (C₃-C₇),
 pudiendo estar sustituidos alquilo (C₁-C₆), alquenilo (C₂-C₆) y alquinilo (C₂-C₆) con 1 a 3 sustituyentes
 seleccionados independientemente entre sí del grupo de halógeno, ciano, oxo, trifluorometilo, cicloalquilo (C₃-C₇),
 fenilo, -OR¹⁰, -NR¹¹R¹², -C(=O)-OR¹³ y -C(=O)-NR¹⁴R¹⁵,
 10 en el que cicloalquilo (C₃-C₇) puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente
 entre sí del grupo de alquilo (C₁-C₄), oxo, hidroxilo, alcoxilo (C₁-C₄) y amino,
 y
 en el que fenilo puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del
 grupo de halógeno, ciano, nitro, alquilo (C₁-C₄), trifluorometilo, hidroxilo, hidroximetilo, alcoxilo (C₁-C₄),
 15 trifluorometoxilo, alcoxi(C₁-C₄)-metilo, hidroxicarbonilo, alcoxi(C₁-C₄)-carbonilo, aminocarbonilo, mono-alquil(C₁-
 C₄)-aminocarbonilo y di-alquil(C₁-C₄)-aminocarbonilo,
 y
 en el que R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴ y R¹⁵ representan independientemente entre sí respectivamente hidrógeno o
 alquilo (C₁-C₆),
 20 en el que alquilo (C₁-C₆) por su parte puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados
 independientemente entre sí del grupo de amino, hidroxilo, alcoxilo (C₁-C₄), hidroxicarbonilo y alcoxi(C₁-C₄)-
 carbonilo
 y
 pudiendo estar sustituido cicloalquilo (C₃-C₇) con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí
 25 del grupo de alquilo (C₁-C₄), alcoxilo (C₁-C₄), hidroxilo, amino y oxo,
 R² representa fenilo,
 pudiendo estar sustituido fenilo con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo de
 halógeno, ciano, nitro, alquilo (C₁-C₄), trifluorometilo, hidroxilo, alcoxilo (C₁-C₄) y trifluorometoxilo,
 R³ representa hidrógeno o alcoxilo (C₁-C₄),
 30 R⁴ representa alquil(C₁-C₆)-carbonilo, hidroxicarbonilo, alcoxi(C₁-C₆)-carbonilo, mono-alquil(C₁-C₆)-
 aminocarbonilo o di-alquil(C₁-C₆)-aminocarbonilo,
 pudiendo estar sustituidos alquil(C₁-C₆)-carbonilo, alcoxi(C₁-C₆)-carbonilo, mono-alquil(C₁-C₆)-aminocarbonilo y
 di-alquil(C₁-C₆)-aminocarbonilo con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo de
 halógeno, trifluorometilo, alquilo (C₁-C₆) y fenilo,
 35 en el que fenilo puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del
 grupo de halógeno, ciano, trifluorometilo, hidroxialquilo (C₁-C₄), alquilo (C₁-C₄), trifluorometoxilo y alcoxilo (C₁-C₄),
 R⁵ representa halógeno, trifluorometilo, alquilo (C₁-C₄), trifluorometoxilo o alcoxilo (C₁-C₄),
 n representa un número 0, 1 o 2,

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

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

- A representa -CH₂- o -SO₂-,
 R¹ representa hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), alquenilo (C₂-C₄) o cicloalquilo (C₃-C₆),
 pudiendo estar sustituidos alquilo (C₁-C₆) y alquenilo (C₂-C₄) con 1 a 3 sustituyentes seleccionados
 independientemente entre sí del grupo de flúor, cloro, oxo, trifluorometilo, cicloalquilo (C₃-C₆), fenilo, -OR¹⁰, -
 45 NR¹¹R¹², -C(=O)-OR¹³ y -C(=O)-NR¹⁴R¹⁵,
 en el que fenilo puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del
 grupo de flúor, cloro, alquilo (C₁-C₄), trifluorometilo, hidroxilo, alcoxilo (C₁-C₄), trifluorometoxilo, hidroxicarbonilo,
 alcoxi(C₁-C₄)-carbonilo, aminocarbonilo, mono-alquil(C₁-C₄)-aminocarbonilo y di-alquil(C₁-C₄)-aminocarbonilo,
 y
 50 en el que R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴ y R¹⁵ representan independientemente entre sí respectivamente hidrógeno o
 alquilo (C₁-C₆),
 R² representa fenilo,
 pudiendo estar sustituido fenilo con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo de
 flúor, cloro, ciano, metilo, etilo, trifluorometilo, hidroxilo, metoxilo, etoxilo y trifluorometoxilo,

R³ representa hidrógeno o metoxilo,
 R⁴ representa alquil(C₁-C₆)-carbonilo, hidroxycarbonilo, alcoxi(C₁-C₆)-carbonilo, mono-alquil(C₁-C₆)-aminocarbonilo o di-alquil(C₁-C₆)-aminocarbonilo,
 pudiendo estar sustituidos mono-alquil(C₁-C₆)-aminocarbonilo y di-alquil(C₁-C₆)-aminocarbonilo con 1 a 4
 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo de flúor, trifluorometilo, alquilo (C₁-C₄) y fenilo,
 en el que fenilo puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo de flúor, cloro, trifluorometilo, metilo, etilo, trifluorometoxilo, metoxilo y etoxilo,
 R⁵ representa flúor, cloro, trifluorometilo, metilo, etilo, trifluorometoxilo, metoxilo o etoxilo,
 10 n representa un número 0 o 1,

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

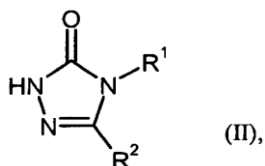
3. Compuesto de fórmula (I) según las reivindicaciones 1 o 2, en la que

A representa -CH₂- o -SO₂-,
 R¹ representa hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), alquenilo (C₂-C₄) o ciclopropilo,
 15 pudiendo estar sustituidos alquilo (C₁-C₆) y alquenilo (C₂-C₄) con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo de flúor, oxo, trifluorometilo, fenilo, -OR¹⁰, -NR¹¹R¹², -C(=O)-OR¹³ y -C(=O)-NR¹⁴R¹⁵,
 en el que fenilo puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo de flúor, cloro, metilo, etilo, trifluorometilo, hidroxilo, metoxilo, etoxilo, trifluorometoxilo, hidroxycarbonilo, metoxycarbonilo y etoxycarbonilo,
 20 y
 en el que R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴ y R¹⁵ representan independientemente entre sí respectivamente hidrógeno o metilo,
 R² representa fenilo,
 25 pudiendo estar sustituido fenilo con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo de flúor, cloro, metilo, etilo, trifluorometilo, hidroxilo, metoxilo, etoxilo y trifluorometoxilo,
 R³ representa hidrógeno o metoxilo,
 R⁴ representa metilcarbonilo, etilcarbonilo, metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, mono-alquil(C₁-C₆)-aminocarbonilo o di-alquil(C₁-C₆)-aminocarbonilo,
 30 pudiendo estar sustituidos mono-alquil(C₁-C₆)-aminocarbonilo y di-alquil(C₁-C₆)-amino-carbonilo con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo de flúor, trifluorometilo, metilo, etilo y fenilo,
 en el que fenilo puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo de flúor, cloro, trifluorometilo, metilo, etilo, trifluorometoxilo, metoxilo y etoxilo,
 R⁵ representa flúor, cloro o trifluorometilo,
 35 n representa un número 0 o 1,

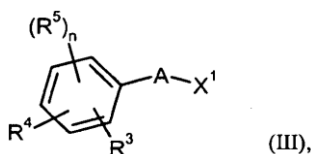
así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

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

[A] un compuesto de fórmula (II)



en la que R¹ y R² respectivamente tienen los significados indicados en las reivindicaciones 1 a 3, se hace reaccionar en un disolvente inerte en presencia de una base adecuada con un compuesto de fórmula (III)

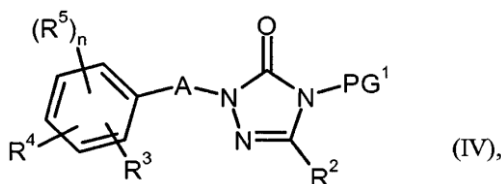


en la que A, n, R³, R⁴ y R⁵ respectivamente tienen los significados indicados en las reivindicaciones 1 a 3, y

X¹ representa halógeno, en particular representa cloro,

o

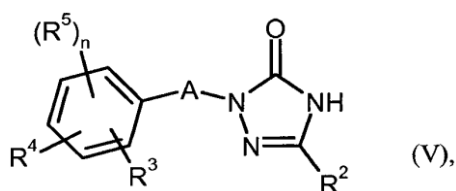
[B] de un compuesto de fórmula (IV)



en la que A, n, R², R³, R⁴ y R⁵ respectivamente tienen los significados indicados en las reivindicaciones 1 a 3, y

5 PG¹ representa un grupo protector adecuado, por ejemplo alilo,

se separa el grupo protector PG¹ en un disolvente inerte según procedimientos convencionales y el compuesto de fórmula (V) resultante



10 en la que A, n, R², R³, R⁴ y R⁵ respectivamente tienen los significados indicados en las reivindicaciones 1 a 3, se hace reaccionar en presencia de una base adecuada con un compuesto de fórmula (VI)



en la que R¹ tiene el significado indicado en las reivindicaciones 1 a 3

y

X² representa un grupo saliente, tal como por ejemplo halógeno, mesilato o tosilato,

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

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

20 6. Compuesto de fórmula (I), tal 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 la secreción inadecuada de ADH (SIADH).

25 7. Uso de un compuesto de fórmula (I), tal 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 la secreción inadecuada de ADH (SIADH).

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

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

35 10. Fármaco según las reivindicaciones 8 o 9 para su uso en el tratamiento y/o la profilaxis de insuficiencia cardíaca aguda y crónica, hiponatremia hipervolémica y euvolémica, cirrosis hepática, ascitis, edemas y del síndrome de la secreción inadecuada de ADH (SIADH).